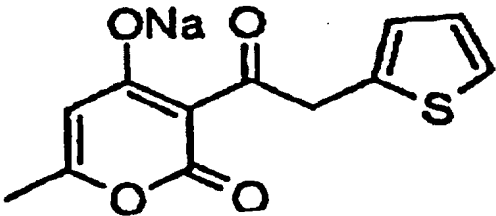




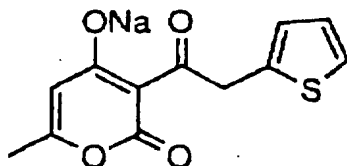
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/12, 31/35, 31/36, 31/38, 31/40, 31/41, 31/44, 31/535, C07C 49/703, 49/713, 49/753, 59/90, 69/738, C07D 207/36, 213/69, 213/80, 307/33, 309/38, 311/46, 311/96, 333/22, 403/06, 405/06, 405/12, 407/06, 407/14, 409/06, 409/14, 417/06, 487/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/35565</p> <p>(43) 国際公開日 1997年10月2日(02.10.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01053</p> <p>(22) 国際出願日 1997年3月27日(27.03.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/72212 1996年3月27日(27.03.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 河合英樹(KAWAI, Hideki)(JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 Kanagawa, (JP) 岡野 清(OKANO, Kiyoshi)(JP/JP] 〒253-01 神奈川県高座郡寒川町一之宮5-4-8 211 Kanagawa, (JP) 足立泰基(ADACHI, Yasumoto)(JP/JP] 〒236 神奈川県横浜市金沢区長浜1-7-3 410 Kanagawa, (JP) 松本 剛(MATSUMOTO, Tsuyoshi)(JP/JP] 〒247 神奈川県鎌倉市梶原2-4-14 Kanagawa, (JP) 菅原雄二(SUGAWARA, Yuji)(JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市手広1111 304 Kanagawa, (JP)</p>		<p>宮本庸平(MIYAMOTO, Youhei)(JP/JP] 〒525 滋賀県草津市平井2-8-19 303 Shiga, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: KETONE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 ケトン誘導体およびその医薬用途</p> <p>(57) Abstract Ketone derivatives represented by general formula (a) and medicines containing the same or pharmacologically acceptable salts thereof as the active ingredient, particularly a hematocyte increasing agent efficacious in curing or preventing hematopenia after cancer chemotherapy or radiation therapy by increasing the number of thrombocytes, leukocytes or erythrocytes.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div>		

(57) 要約

下記式



で代表されるケトン誘導体およびケトン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする医薬、特に血球増加剤に関するものであり、本発明は血小板、白血球または赤血球などの血球を増加し、癌化学療法後、放射線療法後などの血球減少の治療および予防に有効であることが示された。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出版をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	EF	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	ST	サントメ・プリンセペ
BJ	ベナン	GU	グアテマラ	MK	マケドニア	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HN	ホンジュラス	ML	マリ	TH	タイ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		
		LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

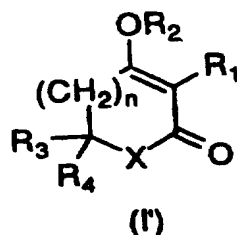
ケトン誘導体およびその医薬用途

技術分野

本発明は、ケトン誘導体およびケトン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする医薬、特に血球増加剤に関する。

背景技術

ケトン誘導体にはラクトン類、ラクタム類などが含まれる。ラクトン類は例えば、カロリック酸やカロリニック酸などが天然物として知られており、また非天然物としてはJ. Chem.Soc.Perkin Trans. I, 14, 1485-1491 (1976) やSynth. Comm., 22(6), 809-816 (1992)に記載の化合物などが既知である。また一般式(I')



のR₄がエステル基の化合物としては、J. Org. Chem., 40(13), 1927 (1975)、Tetrahedron Lett., 33, 2821 (1975)、ChemPharm. Bull., 32, 3724 (1984)、Tetrahedron Lett., 163 (1973). などに記載の化合物が知られている。

ラクタム類は、一般式(I) のXが窒素であるが、特開平2 -279691、特開平4-49289、特開平2 -48591、特開平1-313488、Chem. Pharm. Bull., 32(10), 4197-4204 (1984)、Pharmazie, 43(7), 473-474 (1988)、Monatsh. Chem., 123(1-2), 93-98 (1992)、J. Inorg. Biochem., 24(3), 167-181 (1985)、J. Am. Chem. Soc., 107(18), 5219-5224 (1985)、J. Org. Chem., 50 (8), 1344-1346 (1985)、Chem. Rev., 95, 1981-2001 (1995)に記載の化合物などが既知である。

ラクトン類の用途としては、例えば特開平5-43568 およびEP 0508690記載の化合物はホスホリパーゼA₂阻害活性を有する抗炎症剤として、またArchive des Pharmazie (Weinheim, Ger.) (1983), 316(2), 115-120に記載の化合物は抗凝固剤として、さらにJournal of Antibiotics (1994), 47(2), 143-7に記載の化合物はHIV-プロテアーゼ阻害活性を有する抗エイズ薬として知られている。

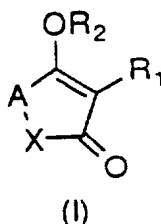
ラクタム類の用途としては、例えばChem. Pharm. Bull., 32(10), 4197-4204

(1984) 記載の化合物は抗菌活性を有する薬剤として、またJ. Antibiot., 33(2), 173-181 (1980) に記載の化合物は嫌気性抗生物質として知られている。しかしながら血球増加作用を有するケトン誘導体は全く知られていない。

本発明の目的は、ケトン誘導体、およびケトン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする医薬、特に癌化学療法、放射線療法、骨髄移植療法や薬物療法あるいは免疫異常、貧血等による血球減少を、予防あるいは治療する血球増加剤として提供することにある。

発明の開示

上記目的は、以下の本発明により達成される。すなわち本発明は、
一般式 (I)



〔一般式 (I) において、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 19 の炭化水素基（炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい）、 $-CO(CH_2)_qQ$ （ q は 0 ～ 10 の整数を示し、 Q は水素原子、炭素数 1 ～ 6 の炭化水素基（炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフロオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基、 t -ブチル基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい）、炭素数 1 ～ 9 の複素環基（複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい）、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数 1 ～ 6 のチオエーテル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基（エステル部分は炭素数 1 ～ 6 である）、カルボキシ基、リン酸エステル基（エステル部分は炭素数 2 ～ 6 である）、リン酸基、炭素数 1

～7のスルフォニル基、 t -ブトキシカルボニルアミノ基、メチルスルオキシド基、1級アミド基、または2級アミド基を示す)、

$-COCO(CH_2)_rV_3$ (r は0または1の整数を示し、 V_3 は水素原子、炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数6～12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい)、炭素数1～9の複素環基(複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数1～6のチオエーテル基、炭素数1～6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基(エステル部分は炭素数1～6である)、カルボキシル基、1級アミド基または2級アミド基を示す)、

$-COCH=CHV_4$ (V_4 は炭素数6～12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基の一種以上により置換されていてもよい)または炭素数1～9の複素環を示す(複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい))、

$-CO_2G$ (G は水素原子、炭素数1～6の直鎖状または分枝状アルキル基、炭素数6～12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基の一種以上により置換されていてもよい))で表される基、

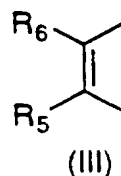
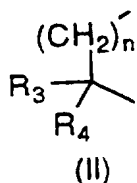
$-CONHV_1$ (V_1 は水素原子、炭素数1～10の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数6～12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換され

ていてもよい) または炭素数 1~9 の複素環 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい) を示す) で表される基、

$-\text{NHCOV}_2$ (V_2 は水素原子、炭素数 1~10 の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基 (ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい)、炭素数 1~9 の複素環 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい) を示す) で表される基または

$-(\text{CH}_2)_t\text{J}$ (t は 1~10 の整数を示し、 J は炭素数 1~9 の複素環基 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数 1~6 のチオエーテル基、炭素数 1~6 のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基 (エステル部分の炭素数は 1~6 である)、カルボキシ基、1 級アミド基、または 2 級アミド基) で表される基を示し、

R_2 は水素、炭素数 1~6 の炭化水素基または炭素数 2~10 のアシル基を示し、 A は一般式 (II) または (III) で表され、



n は 0 または 1 の整数を示し、 R_3 と R_4 は独立して水素原子、炭素数 1~15 の炭化水素基 (炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)、1-ヒドロキシ-1-カルボアルコキシメチル基または $-(\text{CH}_2)_m\text{Z}$ で表さ

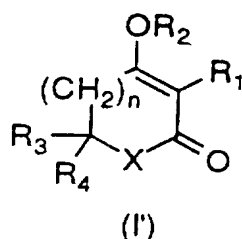
れる基（ m は1～6の整数を示し、 Z はヒドロキシ基、チオール基、炭素数1～6のチオエーテル基、炭素数1～6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、カルボキシル基、アルデヒド基、リン酸基、硫酸基、リン酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、硫酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、1級アミド基、2級アミド基、インドール基、モノ置換フェニル基、ジ置換フェニル基またはトリ置換フェニル基（ここで置換基は、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基を示す）あるいは R_3 、 R_4 は一緒になって $-(CH_2)_4-$ もしくは $-(CH_2)_5-$ を形成してもよく、

R_5 は独立して水素原子、炭素数1～15の炭化水素基（炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい）、1-ヒドロキシー-1-カルボアルコキシメチル基または $-(CH_2)_1Y$ で表される基（ 1 は1～6の整数を示し、 Y はヒドロキシ基、チオール基、炭素数1～6のチオエーテル基、炭素数1～6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、カルボキシル基、アルデヒド基、リン酸基、硫酸基、リン酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、硫酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、1級アミド基、2級アミド基、インドール基、チオフエン基、フラン基、モノ置換フェニル基、ジ置換フェニル基またはトリ置換フェニル基（ここで置換基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基を示す））、 R_6 は独立して水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6の炭化水素基または炭素数2～19のアシル基（アシル基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などに示される置換基を有しても良い）あるいは R_5 、 R_6 は

一緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ あるいは $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3-$ を形成してもよく、

Xは、O、S、 CH_2 またはNL（Lは水素原子、炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキル基または R_3 あるいは R_4 とLは一緒になって $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{CH}_3)_2$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ を形成してもよい）を示す〕で表されるケトン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩からなる医薬、

一般式 (I')



〔一般式 (I') において、 R_1 は炭素数3～19の炭化水素基（炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい）、

$-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{Q}$ （ q は0, 1あるいは3～10の整数を示し、 Q は水素原子、炭素数1～6の炭化水素基（炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基、 t -ブチル基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい、ただし $(\text{CH}_2)_q\text{Q}$ がエチル基となる場合は炭化水素基は置換されていない）、炭素数1～9の複素環基（複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基およびエトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい）、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数1～6のチオエーテル基、炭素数1～6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基（エステル部分は炭素数1～

6である)、カルボキシル基、リン酸エステル基(エステル部分は炭素数2~6である)、リン酸基、炭素数1~7のスルフォニル基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、メチルスルオキシド基、1級アミド基、または2級アミド基を示す)、
 $-COCO(CH_2)_rV_3$ (rは0または1の整数を示し、 V_3 は水素原子、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数6~12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい)、炭素数1~9の複素環基(複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していても良い)、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数1~6のチオエーテル基、炭素数1~6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基(エステル部分は炭素数1~6である)、カルボキシル基、1級アミド基または2級アミド基を示す)、

$-COCH=CHV_4$ (V_4 は炭素数6~12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基の一種以上により置換されていても良い)または炭素数1~9の複素環を示す(複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していても良い))、

$-CO_2G$ (Gは水素原子、炭素数1~6の直鎖状または分枝状アルキル基、炭素数6~12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基の一種以上により置換されていても良い))で表される基、

$-CONHV_1$ (V_1 は水素原子、炭素数1~10の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数6~12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル

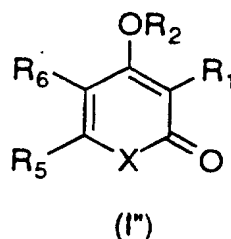
基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい) または炭素数 1~9 の複素環基 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい) を示す) で表される基、

$-NHCOV_2$ (V_2 は水素原子、炭素数 1~10 の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基 (ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい) または炭素数 1~9 の複素環基 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい) を示す) で表される基

または $-(CH_2)_t J$ (t は 1~10 の整数を示し、 J は炭素数 1~9 の複素環基 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数 1~6 のチオエーテル基、炭素数 1~6 のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基 (エステル部分は炭素数 1~6 である)、カルボキシ基、1 級アミド基、または 2 級アミド基) で表される基を示し、

R_2 は水素、炭素数 1~6 の炭化水素基または炭素数 2~10 のアシル基を示し、 X は O 、 S 、 CH_2 または NL (L は水素原子、炭素数 1~6 の直鎖状または分枝状のアルキル基を示す、ただし R_3 あるいは R_4 と L は一緒になって $-CH_2SC(CH_3)_2$ または $-(CH_2)_3-$ を形成してもよい) であり、 n が 0 または 1 であり、 R_3 と R_4 は独立して水素原子、炭素数 1~15 の炭化水素基 (炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)、1-ヒドロキシ-1-カルボアルコキシメチル基または $-(CH_2)_m Z$ で表される基 (m は 1~6 の整数を示し、 Z はヒドロキシ基、チオール基、炭素数 1~6 のチオエーテル基、炭素数 1~6 のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、

シアノ基、カルボン酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、カルボキシ基、アルデヒド基、リン酸基、硫酸基、リン酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、硫酸エステル基（エステル部分は炭素数1～6である）、1級アミド基、2級アミド基、インドール基、モノ置換フェニル基、ジ置換フェニル基またはトリ置換フェニル基（ここで置換基は、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基を示す）あるいは R_3 、 R_4 は一緒になって $-(CH_2)_4-$ もしくは $-(CH_2)_5-$ を形成してもよい）で表されるケトン誘導体またはその薬理学的に許容される塩および一般式 (I'')



〔一般式 (I'') において、 R_1 が $-CO(CH_2)_qQ$ (q は0, 1あるいは3～10の整数を示し、 Q は水素原子、炭素数1～6の炭化水素基（炭化水素基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基、 t -ブチル基からなる群から選ばれた置換基を有していても良い、ただし $(CH_2)_qQ$ がエチル基となる場合は炭化水素基は置換されていなければならない）、炭素数1～9の複素環基（複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基およびエトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していても良い）、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数1～6のチオエーテル基、炭素数1～6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基、カルボキシ基、リン酸エステル基（エステル部分は炭素数2～6である）、リン酸基、炭素数1～7のスルフォニル基、 t -ブトキシカルボニルアミノ基、メチルスルオキシド基、1級アミド基、または2級アミド基を示す）、

$-COCO(CH_2)_rV_3$ (r は 0 または 1 の整数を示し、 V_3 は水素原子、炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基 (ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい)、炭素数 1～9 の複素環基 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数 1～6 のチオエーテル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基 (エステル部分は炭素数 1～6 である)、カルボキシ基、1 級アミド基または 2 級アミド基を示す)、

$-COCH=CHV_4$ (V_4 は炭素数 6～12 のアリール基 (ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基の一種以上により置換されていてもよい) または炭素数 1～9 の複素環を示す (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい))、

$-CO_2G$ (G は水素原子、炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状アルキル基、炭素数 6～12 のアリール基 (ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、フェニルチオ基の一種以上により置換されていてもよい) を示す) で表される基、

$-CONHV_1$ (V_1 は水素原子、炭素数 1～10 の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基 (ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい) または炭素数 1～9 の複素環基 (複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から

選ばれた置換基を有していても良い)を示す)で表される基、

$-NHCOV_2$ (V_2 は水素原子、炭素数1~10の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素数6~12のアリール基(ただしアリール基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基の一種以上により置換されていてもよい)または炭素数1~9の複素環基(複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)を示す)で表される基または

$-(CH_2)_tJ$ (t は1~10の整数を示し、 J は炭素数1~9の複素環基(複素環基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい)、ヒドロキシ基、チオール基、炭素数1~6のチオエーテル基、炭素数1~6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基(エステル部分は炭素数1~6である)、カルボキシル基、1級アミド基、または2級アミド基)で表される基を示し、

R_2 は水素、炭素数1~6の炭化水素基または炭素数2~10のアシル基を示し、 X はO、S、 CH_2 またはNL(L は水素原子、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のアルキル基を示す)であり、 R_5 は独立して水素原子、炭素数1~15の炭化水素基、1-ヒドロキシー-1-カルボアルコキシメチル基または $-(CH_2)_1Y$ で表される基(1 は1~6の整数を示し、 Y はヒドロキシ基、チオール基、炭素数1~6のチオエーテル基、炭素数1~6のアルコキシ基、アセチル基、アミノ基、アセトアミド基、シアノ基、カルボン酸エステル基(エステル部分は炭素数1~6である)、カルボキシル基、アルデヒド基、リン酸基、硫酸基、リン酸エステル基(エステル部分は炭素数1~6である)、硫酸エステル基(エステル部分は炭素数1~6である)、1級アミド基、2級アミド基、インドール基、チオフエン基、フラン基、モノ置換フェニル基、ジ置換フェニル基またはトリ置換フェニル基(ここで置換基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基を示す)、 R_6 は独立して水素原子、ハロゲン原子、炭

素数 1 ～ 6 の炭化水素基または炭素数 2 ～ 19 のアシル基（アシル基は塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などに示される置換基を有しても良い）あるいは R_5 、 R_6 は一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ あるいは $-CO(CH_2)_3-$ を形成してもよい）で表されるケトン誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式 (I) の R_2 が水素原子のとき、下記式のケトエノール互変異性体を含まれる。



一般式 (I) の R_1 のハロゲン原子とは、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、炭素数 1 ～ 19 の炭化水素基とは、直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、置換基を有しても良いアリール基、アルキルアリール基（アリール基は置換基を有しても良い）、アリールアルキル基（アリール基は置換基を有しても良い）、アリールアルケニル基（アリール基は置換基を有しても良い）またはアルケニルアリール基（アリール基は置換基を有しても良い）を示し、アルキル基とは、直鎖状、分枝状いずれでもよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ドデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、7-メチルヘキサデシル、*n*-オクタデシルなどが挙げられ、アルケニル基とは、直鎖状、分枝状いずれでもよく、また二重結合に関する異性体（*E*、*Z* 体）を包含し、例えばエテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-

オクテニル、2-ノネニル、2-デニル、3-ブテニル、3-ペンテル、3-ヘキセニル、3-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、3-デニル、4-ペンテル、4-ヘキセニル、4-ヘプテニル、4-オクテニル、4-ノネニル、4-デニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、1,3-ヘプタジエニル、1,3-オクタジエニル、1,3-ノナジエニル、1,3-デカジエニル、1,4-ペンタジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,4-ヘプタジエニル、1,4-オクタジエニル、1,4-ノナジエニル、1,4-デカジエニル、1,3,5-ヘキサトリエニル、1,3,5-ヘプタトリエニル、1,3,5-オクタトリエニル、1,3,5-ノナトリエニル、1,3,5-デカトリエニルなどが挙げられ、シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。シクロアルケニル基とは、例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロブテン-3-メチル、シクロペンテン-4-メチル、シクロヘキセン-3-メチル、シクロヘキセン-4-メチル、シクロブテン-3-エチル、シクロペンテン-4-エチル、シクロヘキセン-3-エチル、シクロヘキセン-4-エチルなどが挙げられる。アリール基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換したアリール基が例示される。

アルキルアリール基とは、例えば2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-

メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニルなどのアリール基を含むアルキルアリール基が例示され、アリールアルキル基とは、例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メト

キシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル基などのアリール基を含むアリールアルキル基が例示され、アリールアルケニル基とは二重結合に関する異性体（E、Z 体）を包含し、例えば 2-フェニルエテニル、1-フェニルエテニル、3-フェニル-2-プロペニル、3-フェニル-1-プロペニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニルなどのアリール基を含むアリールアルケニル基が例示される。

-CO(CH₂)_qQ で表される Q における炭素数 1～6 の炭化水素基とは、

例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、アセチレニル、プロビニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、フェニルなどが例示され、複素環基とは、例えばチオフェン、フラン、ピロール、テトラヒドロフラン、N-メチルピロール、インドール、イミダゾール、ピロリジン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、フタルイミド、フタリド基などが例示され、チオエーテル基とは例えばチオメチル、チオエチル、チオプロピル、チオフェニル、チオブチル基などが例示され、アルコキシ基とは例えばメトキシ、エトキシ、プロピオキシ、フェノキシ基などが例示され、カルボン酸エステル基とは例えばカルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボブトキシ、カルボフェノキシ基などが例示され、リン酸エステル基としては、例えばジメチルフォスファイト、ジエチルフォスファイト、ジプロピルフォスファイトなどが例示され、炭素数1～7のスルフォニル基とは例えば、メチルスルフォニル、エチルスルフォニル、シクロヘキシルスルフォニル、フェニルスルフォニル、p-メチルフェニルスルフォニル、m-メチルフェニルスルフォニル、o-メチルフェニルスルフォニルが挙げられる。1級アミドとは例えばN-メチルアミド、N-エチルアミド、N-プロピルアミド基などが例示され、2級アミドとは例えばN、N-ジメチルアミド、N、N-ジエチルアミド、N、N-メチルエチルアミド、N、N-ジプロピルアミド基などが例示される。

$-COCOC(CH_2)_rV_3$ で表される V_3 における炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキル基とは、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、n-ヘキシル基などが例示され、アリール基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば o-クロロフェニル、m-クロロフェニル、p-クロロフェニル、o-ブロモフェニル、m-ブロモフェニル、p-ブロモフ

エニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-プロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリプロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル基などが例示され、複素環基とは、例えばチオフェン、フラン、ピロール、テトラヒドロフラン、*N*-メチルピロール、インドール、イミダゾール、ピロリジン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、フタルイミド、フタリド基などが例示され、チオエーテル基とは例えばチオメチル、チオエチル、チオプロピル、チオフェニル、チオブチル基などが例示され、アルコキシ基とは例えばメトキシ、エトキシ、プロピオキシ、フェノキシ基などが例示され、カルボン酸エステル基とは例えばカルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボブトキシ、カルボフェノキシ基などが例示され、1級アミドとは例えば*N*-メチルアミド、*N*-エチルアミド、*N*-プロピルアミド基などが例示され、2級アミドとは例えば*N*、*N*-ジメチルアミド、*N*、*N*-ジエチルアミド、*N*、*N*-メチルエチルアミド、*N*、*N*-ジプロピルアミド基などが例示される。

$-COCH=CHV_4$ で表される基における V_4 のアリアル基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル

基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシー-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル基などが例示され、複素環基とは、例えばチオフェン、フラン、ピロール、テトラヒドロフラン、N-メチルピロール、インドール、イミダゾール、ピロリジン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、フタルイミド、フタリド基が例示される。

$-CO_2G$ で表される基における G の炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状アルキル基とは例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル基などが挙げられ、アリール基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒド

ロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル基などが例示される。

-CONHV₁で表される基におけるV₁の炭素数1~10の直鎖状または分枝状のアルキル基とは、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル基などが例示され、アリール基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキ

シフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル基などが例示され、複素環基とは、例えばチオフェン、フラン、ピロール、テトラヒドロフラン、*N*-メチルピロール、インドール、イミダゾール、ピロリジン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、フタルイミド、フタリド基などが例示される。

-NHCOV₂で表される基におけるV₂の炭素数1~10の直鎖状または分枝状のアルキル基とは、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル基などが例示され、アリール基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジ

クロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-プロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリプロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル基などが例示され、複素環基とは、例えばチオフェン、フラン、ピロール、テトラヒドロフラン、*N*-メチルピロール、インドール、イミダゾール、ピロリジン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、フタルイミド、フタリド基などが例示される。

$-(CH_2)_t-J$ で表される基において *J* の複素環基とは、例えばチオフェン、フラン、ピロール、テトラヒドロフラン、*N*-メチルピロール、インドール、イミダゾール、ピロリジン、ピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、フタルイミド、フタリド基などが例示され、チオエーテル基とは例えばチオメチル、チオエチル、チオプロピル、チオフェニル、チオブチル基などが例示され、アルコキシ基とは例えばメトキシ、エトキシ、プロピオキシ、フェノキシ基などが例示され、カルボン酸エステル基とは例えばカルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボブトキシ、カルボフェノキシ基などが例示され、1級アミドとは例えば*N*-メチルアミド、*N*-エチルアミド、*N*-プロピルアミド基などが例示され、2級アミドとは例えば*N*、*N*-ジメチルアミド、*N*、*N*-ジエチルアミド、*N*、*N*-メチルエチルアミド、*N*、*N*-ジプロピルアミド基などが例示される。

一般式 (I) の R_2 の炭素数 1~6 の炭化水素基とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどが挙げられ、

炭素数 2~10 のアシル基とは、飽和、不飽和、直鎖状、分枝状いずれでもよ

く、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどを示す。

一般式 (II) の R_3 と R_4 の炭素数 1 ~ 15 の炭化水素基とは直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有しても良いアリール基、アルキルアリール基（アリール基は置換基を有しても良い）、アリールアルキル基（アリール基は置換基を有しても良い）、アリールアルケニル基（アリール基は置換基を有しても良い）またはアルケニルアリール基（アリール基は置換基を有しても良い）を表し、アルキル基とは、直鎖状、分枝状いずれでもよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシルなどが挙げられ、アルケニル基とは、直鎖状、分枝状いずれでもよく、また二重結合に関する異性体（*E*、*Z* 体）を包含し、例えばエテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル、2-ノネニル、2-デニル、3-ブテニル、3-ペンテニル、3-ヘキセニル、3-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、3-デニル、4-ペンテニル、4-ヘキセニル、4-ヘプテニル、4-オクテニル、4-ノネニル、4-デニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、1,3-ヘプタジエニル、1,3-オクタジエニル、1,3-ノナジエニル、1,3-デカジエニル、1,4-ペンタジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,4-ヘプタジエニル、1,4-オクタジエニル、1,4-ノナジエニル、1,4-デカジエニル、1,3,5-ヘキサトリエニル、1,3,5-ヘプタトリエニル、1,3,5-オクタトリエニル、1,3,5-ノナトリエニル、1,3,5-デカトリエニルなどが挙げられる。

シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。アリール基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原

子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシー-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニルなどのアリール基も含まれる。

アルキルアリール基とは、例えば 2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェ

ニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル基などのアリール基を含むアルキルアリール基が例示される。

アリールアルキル基とは、例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、

o-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブromoフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニルなどのアリール基を含むアリールアルキル基が例示され、アリールアルケニル基とは二重結合に関する異性体 (*E*、*Z* 体) を包含し、例えば 2-フェニルエテニル、1-フェニルエテニル、3-フェニル-2-プロペニル、3-フェニル-1-プロペニル基などを示す。

1-ヒドロキシ-1-カルボアルコキシメチル基とは例えば 1-ヒドロキシ-1-カルボメトキシメチル基、1-ヒドロキシ-1-カルボエトキシメチル基、1-ヒドロキシ-1-カルボプロピオキシメチル基などを示す。

$-(CH_2)_m Z$ で表される基の *Z* におけるチオエーテル基とは例えばチオメチル、チオエチル、チオプロピル、チオフェニル、チオブチル基などが例示され、アルコキシ基とは例えばメトキシ、エトキシ、プロピオキシ、フェノキシ基などが例示され、カルボン酸エステル基とは例えばカルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボブトキシ、カルボフェノキシ基などが例示され、リン酸エステル基とは例えばリン酸メチル、リン酸エチル、リン酸プロピル、リン酸ブチル、リン酸フェニル基などが例示され、硫酸エステル基とは例えば硫酸メチル、硫酸エチル基などが例示され、1級アミドとは例えば *N*-メチルアミド、*N*-エチルアミド、*N*-プロピルアミド基などが例示され、2級アミドとは例えば *N*、*N*-ジメチルアミド、*N*、*N*-ジエチルアミド、*N*、*N*-メチルエチルアミド、*N*、*N*-ジプロピルアミド基などが例示され、モノ置換フェニル基とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基などの何れかがモノ置換したフェニル基を示し、例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブromoフェニル、*m*-ブromoフェニル、*p*-ブromoフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメ

トキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニル基などが例示され、ジ置換フェニル基とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルビメトキシ基などの何れかがジ置換したフェニル基を示し、例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロー *m*-プロモフェニル、*o*-クロロー *m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロー *m*-シアノフェニル、*o*-クロロー *m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー *m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ *m*-クロロフェニル基などが例示され、トリ置換フェニル基とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基などの何れかがトリ置換したフェニル基を示し、例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリプロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロー *m*-ヒドロキシー *p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー *m*-ヒドロキシー *p*-メトキシフェニル基などが例示される。

一般式 (III) における R_5 の炭素数 1 ~ 15 の炭化水素基とは直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有しても良いアリール基、アルキルアリール基（アリール基は置換基を有しても良い）、アリールアルキル基（アリール基は置換基を有しても良い）、アリールアルケニル基（アリール基は置換基を有しても良い）またはアルケニルアリール基（アリール基は置換基を有しても良い）を表し、アルキル基とは、直鎖状、分枝状いずれでもよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシルなどが挙げられ、アルケニル基とは、直鎖状、分枝状いずれでもよく、また二重結合に関する異性体（*E*、*Z* 体）を包含し、例えばエテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテ

ル、2-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル、2-ノネニル、2-デニル、3-ブテニル、3-ペンテル、3-ヘキセニル、3-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、3-デニル、4-ペンテル、4-ヘキセニル、4-ヘプテニル、4-オクテニル、4-ノネニル、4-デニル、1、3-ブタジエニル、1、3-ペンタジエニル、1、3-ヘキサジエニル、1、3-ヘプタジエニル、1、3-オクタジエニル、1、3-ノナジエニル、1、3-デカジエニル、1、4-ペンタジエニル、1、4-ヘキサジエニル、1、4-ヘプタジエニル、1、4-オクタジエニル、1、4-ノナジエニル、1、4-デカジエニル、1、3、5-ヘキサトリエニル、1、3、5-ヘプタトリエニル、1、3、5-オクタトリエニル、1、3、5-ノナトリエニル、1、3、5-デカトリエニルなどが挙げられる。シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

アリール基とは、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブromoフェニル、*m*-ブromoフェニル、*p*-ブromoフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブromoフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、

p-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニルなどのアリール基も含まれる。

アルキルアリール基とは、例えば2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル基などが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロー-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロー-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロー-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロー-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシー-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニルなどのアリール基を含むアルキルアリール基が例示される。

アリールアルキル基とは、例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどが挙げられるが、更に塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、

エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシ-*m*-ヒドロキシ-*p*-メトキシフェニルなどのアリール基を含むアリールアルキル基が例示され、アリールアルケニル基とは二重結合に関する異性体（E、Z体）を包含し、例えば2-フェニルエテニル、1-フェニルエテニル、3-フェニル-2-プロペニル、3-フェニル-1-プロペニル基などを示す。

$-(CH_2)_1 Y$ で表される基のYにおけるチオエーテル基とは例えばチオメチル、チオエチル、チオプロピル、チオフェニル、チオブチル基などが例示され、アルコキシ基とは例えばメトキシ、エトキシ、プロピオキシ、フェノキシ基などが例示され、カルボン酸エステル基とは例えばカルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボブトキシ、カルボフェノキシ基などが例示され、リン酸エステル基とは例えばリン酸メチル、リン酸エチル、リン酸プロピル、リン酸ブチル、リン酸フェニル基などが例示され、硫酸エステル基とは例えば硫酸メチル、硫酸エチル基などが例示され、1級アミドとは例えばN-メチルアミド、N

ーエチルアミド、N-プロピルアミド基などが例示され、2級アミドとは例えばN、N-ジメチルアミド、N、N-ジエチルアミド、N、N-メチルエチルアミド、N、N-ジプロピルアミド基などが例示される。

モノ置換フェニル基とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基などの何れかがモノ置換したフェニル基を示し、例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブロモフェニル、*m*-ブロモフェニル、*p*-ブロモフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニル基などが例示され、ジ置換フェニル基とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基などの何れかがジ置換したフェニル基を示し、例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブロモフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシ-*m*-クロロフェニル基などが例示され、トリ置換フェニル基とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、カルボキシル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基などの何れかがトリ置換したフェニル基を示し、例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブロモフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル基などが例示される。

R_6 のハロゲン原子とは、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、炭素数 1～6 の炭化水素基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソヘキシル、シクロヘキシル、フェニル基などが例示される。炭素数 2～19 のアシル基とは、飽和、不飽和、直鎖状、分枝状いずれでもよく、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルや塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、シアノ基などの何れかがアリール基にモノ置換した基例えば *o*-クロロフェニル、*m*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニル、*o*-ブromoフェニル、*m*-ブromoフェニル、*p*-ブromoフェニル、*o*-ヒドロキシフェニル、*m*-ヒドロキシフェニル、*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-ニトロフェニル、*m*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*o*-メトキシフェニル、*m*-メトキシフェニル、*p*-メトキシフェニル、*o*-シアノフェニル、*m*-シアノフェニル、*p*-シアノフェニル、*o*-カルボメトキシフェニル、*m*-カルボメトキシフェニル、*p*-カルボメトキシフェニルなどやジ置換した基例えば *o*、*m*-ジクロロフェニル、*o*、*p*-ジクロロフェニル、*m*、*p*-ジクロロフェニル、*o*、*m*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*m*、*p*-ジヒドロキシフェニル、*o*、*m*-ジメトキシフェニル、*o*、*p*-ジメトキシフェニル、*m*、*p*-ジメトキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-ブromoフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシフェニル、*o*-クロロ-*m*-シアノフェニル、*o*-クロロ-*m*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-クロロフェニル、*o*-メトキシー-*m*-クロロフェニルなどやトリ置換した基例えば *o*、*m*、*p*-トリクロロフェニル、*o*、*m*、*p*-トリブromoフェニル、*o*、*m*、*p*-トリフロオロフェニル、*o*-クロロ-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニル、*o*-ヒドロキシー-*m*-ヒドロキシー-*p*-メトキシフェニルなどを含むアシル基も例示される。

NLにおけるLの炭素数 1～6 の直鎖状または分枝状アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*t*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどが

例示される。

薬理学的に許容できる塩とは、塩基付加塩および酸付加塩が例示できる。塩基付加塩とは、遊離塩基の生物学的有効性及び特性を保持しかつ生物学的にあるいはそれ以外に好ましからぬことのない塩であって、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、等から得られる塩が含まれる。また有機塩基として、例えば第1アミン、第2アミン、第3アミン、天然置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂を初めとする置換アミン、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタインを初めとする置換アミン、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、オルニチン、ポリアミン樹脂、等から得られる塩を含む。しかしながら、本発明の薬理上許容される塩はこれに限定されるものではない。また酸付加塩とは、遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持しかつ生物学的にあるいはそれ以外に好ましからぬことのない塩であって、無機塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ホウフッ化水素酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩などが挙げられる。また有機酸塩として、例えばシュウ酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、酢酸塩等を含む。しかしながら、本発明の薬理上許容される塩はこれに限定されるものではない。

本発明の化合物のうち、分子内に不斉炭素を有する場合には、各種の光学異性体が存在し、さらに、少なくとも2個の不斉炭素を有する場合には、各種のジアステレオマーが存在する。本発明はそれらの光学異性体および個々の異性体をも包含する。また、本発明は立体異性体をも包含する。

本発明のラクトン類の製造は、既知の方法で行うことができる。例えば、J. C hem. SocPerkin Trans. I, 121-129 (1987) やJ. Org. Chem., 59, 488-490 (1

994)、Bull. ChemSoc. Japan, 52, 3601-3605 (1979)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1225-1231 (1987)、Tetrahedron Lett., 5143-5146 (1983)、Chem. Pharm. Bull., 38, 94-98 (1990)、Chem. Pharm. Bull., 34, 5188-5190 (1986)、Tetrahedron Lett., 8285-8296 (1991)、Tetrahedron Lett., 4807-4810 (1988)、Chem. Pharm. Bull., 34(12), 5188 (1986)、J. Chem. Soc. (C), 1501 (1968)、J. Org. Chem., 59, 4749 (1994)、Chem. Pharm. Bull., 29(10), 2762 (1981)、J. Chem. Soc., 4483 (1963)、J. Am. Chem. Soc., 78, 3201 (1956)、J. Heterocyclic Chem., 31, 1619 (1994) などに開示されている方法で製造することができる。

ラクタム類の製造は、Chem. Pharm. Bull., 32(10), 4197-4204 (1984)、Pharmazie, 43(7), 473-474 (1988)、Monatsh. Chem., 123(1-2), 93-98 (1992)、J. Inorg. Biochem., 24(3), 167-181 (1985)、J. Am. Chem. Soc., 107(18), 5219-5224 (1985)、J. Org. Chem., 50(8), 1344-1346 (1985)、J. Org. Chem., 58, 142-146 (1993)、J. Org. Chem., 49, 3489 (1984)、J. Heterocyclic Chem., 19, 883 (1982)、J. Am. Chem. Soc., 72, 1236 (1950)、J. Am. Chem. Soc., 72, 4447 (1950)、J. Chem. Soc., 850 (1954)、J. Chem. Soc., Perkin trans. 1, 2907 (1973)、Tetrahedron Lett., 25, 2009 (1984)、Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 2185 (1986)、Bull. Chem. Soc. Jpn., 49, 1161 (1976)、Chem. Pharm. Bull., 28, 2494 (1980)、J. Am. Chem. Soc., 69, 2571 (1947)、Chem. Pharm. Bull., 30(4), 1315 (1982) などに開示されている方法で製造することができる。チオテトロン酸類の製造はJ. Chem. Soc. (C), 1501 (1968) などに開示されている方法で製造することができる。

アシルメルドラム酸類の製造はJ. Org. Chem., 43, 2087 (1978) などに開示されている方法で製造することができる。

本発明のケトン類の有効量を含む治療剤を臨床において投与する場合、経口または非経口経路により投与される。その剤形は、錠剤、糖衣錠、丸剤、カプセル剤、散剤、トローチ剤、液剤、坐剤、注射剤などを包含し、これは、医薬上許容される賦形剤を配合して製造することができる。賦形剤としては、次のようなものを例示することができる。乳糖、ショ糖、ブドウ糖、ソルビトール、マンニト

ール、ばれいしょでんぶん、アミロペクチン、その他各種でんぶん、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロース、ハイドロキシエチルセルロースなど）、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールワックス、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油などの植物油、パラフィン油、中性脂肪基剤、エタノール、プロピレングリコール、生理食塩水、滅菌水、グリセリン、着色剤、調味剤、濃厚剤、安定剤、等張剤、緩衝剤など、およびその他医薬上許容される賦形剤をあげることができる。

本発明において血球増加剤とは、該薬剤を人体や動物等に投与することにより体内における血小板や白血球、赤血球などの産生を誘導し、癌化学療法、放射線療法、骨髄移植療法や薬物療法あるいは免疫異常、腎性貧血や出血性貧血、溶血性貧血、欠乏性貧血などの貧血等による血球減少を、予防あるいは治療する薬剤を言う。また、例えば再生不良性貧血、血小板減少症、感染症やウイルス性疾患、栄養障害などが原因の白血球減少症、突発性血小板減少性紫斑病などの治療の分野でも本発明の血球増加剤を用いることが可能である。更に自己血貯血などにおいても用いることができる。

本発明における血球増加剤を、癌化学療法、放射線療法、骨髄移植療法や薬物療法あるいは免疫異常、腎性貧血や出血性貧血、溶血性貧血、欠乏性貧血などの貧血等による血球減少を、予防あるいは治療するために、赤血球増加剤であるEP0や白血球増加剤であるG-CSFなどと併用して使用することも可能である。

本発明の治療剤の使用量は、症状、体重、年齢、投与方法によって異なるが、通常は成人に対して1日0.01mgから2000mgを投与することができる。

実施例

以下に参考例、実施例を挙げ、本発明をさらに具体的に説明する。

〔実施例 1〕化合物 1 の合成

Ｌ－システインメチルエステル塩酸塩 5.00 g (29.1 mmol) をアセトン 250 mL 中で 4 時間加熱還流した後、反応液を冷蔵庫中で冷却し、メチル 2、2－ジメチルチアゾリジンジオン 4－カルボキシレート塩酸塩 5.57 g (26.3 mmol、90.4%) を濾過回収した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.86 (3H、s)、1.87 (3H、s)、3.59 (1H、m)、3.72 (1H、m)、3.94 (3H、s)、5.11 (1H、dd、 $J=8.71, 8.09$)

メチル 2、2－ジメチルチアゾリジンジオン 4－カルボキシレート塩酸塩 4.00 g (18.9 mmol)、テトラヒドロフラン 25 mL、トリエチルアミン 5.24 mL (37.8 mmol) の混合液に、ジケテン 1.44 mL (18.9 mmol) のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を滴下した。滴下後室温で 4 時間撹拌した。不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン 5 mL と 1.0 M－テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 25 mL を加え、40℃で 9 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加えて溶かし、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）で精製した後、酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶した。オレンジ色のテトラブチルアンモニウム塩 2.14 g (mmol、%) を得た。このテトラブチルアンモニウム塩 2.14 g をジクロロメタンに溶かし、1 規定塩酸で中和した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）で精製し、目的物のフリー体 445 mg (1.96 mmol、10.3%) を得た。

〔実施例 2〕化合物 2 の合成

Ｌ－プロリンベンジルエステル塩酸塩 1.50 g (6.21 mmol)、テトラヒドロフラン 7.5 mL、トリエチルアミン 1.72 mL (12.4 mmol) の混合液に、ジケテン 0.48 mL (6.21 mmol) のテトラヒドロフラン 1.5 mL 溶液を滴下し、室温で 3 時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジエチルエーテル）で精製

し、無色油状物 1.61 g (5.56 mmol、89.5%) を得た。

上記油状物 1.42 g (4.91 mmol) をテトラヒドロフラン 5 mL に溶かし、1.0 M-テトラブチルアンモニウムフルオライド/テトラヒドロフラン溶液 5 mL を加えて室温で 63 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）で精製し、オレンジ色の油状の目的物 167 mg (0.92 mmol、18.7%) を得た。

〔実施例 3〕化合物 3 の合成

L-グルタミン酸ジエチルエステル塩酸塩 1.50 g (6.26 mmol)、テトラヒドロフラン 9 mL、トリエチルアミン 1.74 mL (12.6 mmol) の混合液に、ジケテン 0.48 mL (6.26 mmol) のテトラヒドロフラン 1.5 mL 溶液を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣にトルエン 6 mL と 2 規定ナトリウムメトキサイド/メタノール 4.1 mL を加え、3 時間加熱環流した。室温まで冷却後、濃縮し、残渣をアセトンを加えて洗浄し、濾過して固体を回収した。これを水に溶かし、2 規定塩酸で酸性とし、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粉をジエチルエーテルで洗浄して、目的物を 205 mg (0.90 mmol、14.4%) を得た。

〔実施例 4〕化合物 4 の合成

L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 3.00 g (15.3 mmol) から実施例 3 と同様にして、アセトアミド誘導体 1.75 g (7.20 mmol、47.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 0.95 (6H、m、 $J=3.30$)、1.28 (3H、t、 $J=7.14$)、1.58–1.69 (3H、m)、2.28 (3H、s)、3.45 (2H、s)、4.19 (2H、q、 $J=7.14$)、4.60 (1H、m)、7.24 (1H、br、NH)

アセトアミド誘導体 1.75 g (7.20 mmol) をベンゼン 7.5 mL に溶かし、2 規定ナトリウムメトキサイド/メタノール 5 mL を加え、2 時間加熱

環流した。反応液を冷却後、濃縮した。残渣を水に溶かし、ジエチルエーテルで洗浄した後、2規定塩酸で酸性した後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、1.38gの粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶し、無色結晶228mg (1.15mmol、16%)を得た。

〔実施例5〕化合物5の合成

L-システインメチルエステル塩酸塩3.00g (17.5mmol)、テトラヒドロフラン20mL、トリエチルアミン4.85mLの混合液に、ジケテン1.35mL (17.6mmol)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル)で精製し、淡黄色油状物2.45g (11.2mmol、64.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) δ : 2.30 (3H、s)、3.02 (2H、dd、 $J=4.39, 6.72$)、3.50 (2H、s)、3.80 (3H、s)、4.89 (1H、m)、7.43 (1H、br、NH)

上記油状物2.43g (11.1mmol)をベンゼン20mLに溶かし、2規定ナトリウムメトキサイド/メタノール8mLを滴下し、2時間加熱環流した。冷却後析出物を濾過回収し、水に溶かしてジエチルエーテルで洗浄した。ついで、濃塩酸で酸性とし、ジクロロメタンで抽出しようとしたが、溶解しなかった。有機層を回収した。有機層を濃縮し、残渣にメタノールを加え、加熱洗浄し、不溶物を濾過し、淡黄色粉末の目的物475mg (2.54mmol、22.9%)を得た。

〔実施例6〕化合物6の合成

L-アスパラギン酸ジベンジルエステル・パラトルエンスルホン酸塩3.01g (6.20mmol)から、実施例3と同様にして、アセトアミド誘導体2.57g (<6.26mmol、<100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) δ : 2.22 (3H、s)、2.90 (1H、dd、 $J=4.67, 17.03$)、3.08 (1H、dd、 $J=4.67, 17.03$)、3.40 (2H、s)、4.94 (1H、m)、5.08 (2H、s)、5.13 (2H、s)、7.27–7.37 (10H、m)、

7. 66 (1H、d、J = 8. 24)

IR (neat) 3330、1734、1655、1569、1359、741、700 cm⁻¹

アセトアミド誘導体 2. 57 g (< 6. 20 mmol) をベンゼン 10 mL に溶解し、2 規定ナトリウムメトキシド/ メタノール (512 mg/ 3. 1 mL) を加え、2 時間加熱環流した。反応液を冷却後、アセトンを加えて不溶物を濾過した。得られた固体をメタノールに溶かし、不溶物を濾過して除いた。濃縮後、残渣を水にとかし、6 規定塩酸で酸性した後、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮した後、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的物 317 mg (1. 48 mmol、24. 0%) を得た。

[実施例 7] 化合物 7 の合成

レートリプトファンメチルエステル塩酸塩 2. 51 g (9. 85 mmol) から実施例 3 と同様にして、アセトアミド誘導体 1. 95 g (6. 45 mmol、65. 5%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) δ: 2. 16 (3H、s)、3. 32 (2H、m)、3. 33 (2H、s)、3. 69 (3H、s)、4. 92 (1H、m)、7. 05–7. 36 (4H、m)、7. 54 (1H、m)、8. 22 (1H、br)

アセトアミド誘導体 1. 95 g (6. 45 mmol) をベンゼン 10 mL に溶解し、2 規定ナトリウムメトキシド/ メタノール (520 mg/ 4. 8 mL) を加え、2 時間加熱環流した。反応液を冷却後、濃縮した。残渣を水にとかし、6 N-塩酸で酸性した後、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後、得られた固体を酢酸エチルから再結晶した。目的物 312 mg (1. 15 mmol、17. 9%) を得た。

[実施例 8] 化合物 8 の合成

エタノール 35 mL、ナトリウム 2. 1 g (91. 3 mmol) からナトリウムエトキシドを調製し、3-アミノクロトン酸メチルエステル 10. 7 g (93. 0 mmol)、マロン酸ジメチル 14. 2 mL (93. 6 mmol) を加え、5

時間加熱環流した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄した。目的物のナトリウム塩 5.27 g を得た。得られたナトリウム塩を水に懸濁し、3 規定塩酸で酸性にし、ろ過水洗後、エタノールで再結晶した。目的物 1.63 g (8.26 mmol、9.0%) の無色結晶を得た。

〔実施例 9〕化合物 9 の合成

チオグリコール酸 7.6 mL (109.3 mmol) を氷浴上で攪拌しながら、アセチルクロライド 7.8 mL (109.7 mmol) を滴下した。滴下後 35℃まで昇温し、1 時間半攪拌した。反応液にチオニルクロライド 9.5 mL を加え、更に 3 時間半攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にベンゼン加えて留去する操作を 3 度繰り返した後、残渣を減圧蒸留し、チオアセチル誘導体 5.10 g (33.4 mmol、30.5%) を得た。金属ナトリウム 1.68 g (73.0 mmol) をトルエン 65 mL 中に分散させ、5℃まで冷却した。これにアセト酢酸エチル 13.0 mL を温度上昇に注意しながら滴下し (5-10℃)、氷浴上で 3 時間半攪拌した。更にチオアセチル誘導体 5.1 g (33.4 mmol) を同様に滴下し、10-15℃で 1 時間半攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 65 mL を加えて抽出し、次いで 10 w/v %炭酸ナトリウム水溶液で抽出した (20 mL x 5)。水層に 10.8 N-NaOH を加えて 3 日間放置した。析出した結晶を濾過し、水 80 mL に溶解し、濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を酢酸エチルで再結晶し、目的物 1.92 g (12.1 mmol、36.2%) の淡黄色の針状結晶を得た。

〔実施例 10〕化合物 10 の合成

メルドラム酸 5.00 g (34.7 mmol)、ジクロロメタン 20 mL、ピリジン 5.6 mL の混合液を氷浴上で攪拌しながら、フェナシルクロライド 5.2 mL (39.3 mmol) を滴下した。滴下後、氷浴上で 1 時間攪拌した後、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液を分液ロートにあげ、2 規定塩酸 48 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル) で精製した。さらに、ジエチルエーテルで再結晶し、フェナシルメルドラム酸 2.94 g (11.2 mmol、32.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (6H, s)、4.43 (2H, s)、7.26–7.38 (5H, m)

フェナシルメルドラム酸 501 mg (1.92 mmol) をベンゼン 10 mL に溶かし、(S)-乳酸エチル 0.25 mL (2.18 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル:ヘキサン=1:3) で精製し、無色油状物 513 mg (1.84 mmol, 96%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.14$)、1.49 (3H, d, $J=7.15$)、3.53 (2H, s)、3.88 (2H, s)、4.21 (2H, q, $J=7.14$)、5.11 (1H, m)、7.21–7.35 (5H, m)

無色油状物 497 mg (1.78 mmol) に 1 M-テトラブチルアンモニウムフルオライド 4 mL を加え、室温 2 日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加えた後、3 規定塩酸を加えて酸性とし、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、濃縮した。得られた油状物の NMR を測定したところ、テトラブチルアンモニウム塩であることが明らかとなった。そこで 1 規定塩酸/エタノール 6 mL を加えて、攪拌した後濃縮し、残渣に水を加えて濾過した。得られた粉を、ジクロロメタンに溶かし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をジエチルエーテル/ヘキサンの再結晶し、淡橙色結晶の目的物 196 mg (0.844 mmol, 47.4%) を得た。

[実施例 11] 化合物 11 の合成

フェナシルメルドラム酸 700 mg (2.43 mmol) と DL-マロン酸ジメチル 0.385 mL (2.94 mmol) から実施例 10 と同様にして、無色油状物 799 mg (2.48 mmol, 92.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.92 (2H, d, $J=6.04$)、3.53 (2H, s)、3.71 (3H, d, $J=3.02$)、3.78 (3H, d, $J=3.30$)、3.87 (2H, s)、5.55 (1H, m)、7.20–7.35 (5H, m)

IR (neat) 2960、1744、1628、1497、1439、1056、702 cm^{-1}

無色油状物 783 mg (2.43 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、メタノールから再結晶し、橙色の結晶 247 mg を得た。

[実施例 12] 化合物 12 の合成

マロン酸モノメチルエステル 705 mg (5.97 mmol) をジクロロメタン 5 mL に溶解し、(S)-乳酸エチル 0.685 mL (5.97 mmol) を加えた後、氷浴上で攪拌しながらジイソプロピルカルボジイミド 0.94 mL (6.10 mmol) を滴下し、氷浴上で 9 時間攪拌した後、室温で 1 晩放置した。析出物を濾過して除いた後、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で生成し、無色油状物 1.19 g (5.45 mmol, 91.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.14$)、1.51 (3H, d, $J = 7.14$)、3.48 (2H, s)、3.78 (3H, s)、4.21 (2H, q, $J = 7.14$)、5.14 (1H, q, $J = 7.14$)

IR (neat) 2998、2964、1765、1746、1441、1357、1272、1203、1149、1096、1050、1021 cm^{-1}

無色油状物 1.18 g (5.40 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、目的物 214 mg (1.24 mmol, 23.0%) を無色結晶として得た。

[実施例 13] 化合物 13 の合成

マロン酸モノメチルエステル 10.0 g (84.7 mmol) とリンゴ酸ジメチル 9.90 mL (75.7 mmol) から実施例 12 と同様にして、無色油状物 18.2 g (69.4 mmol, 91.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (2H, d, $J = 6.04$)、3.48 (2H, s)、3.73 (3H, s)、3.76 (3H, s)、3.79 (3H, s)、5.55 (1H, t, $J = 6.04$)

無色油状物 12.78 g (48.7 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、酢酸エチルから再結晶し、目的物を 719 mg (3.12 mmol, 6.3%) を得た。

4%) 無色結晶として得た。

[実施例14] 化合物14の合成

マロン酸モノメチルエステル1.19 g (10.1 mmol) と (S)-マンデル酸メチルエステル1.66 g (10.0 mmol) から実施例12と同様に、無色油状物2.45 g (9.20 mmol, 92.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.54 (2H, s)、3.74 (3H, s)、3.75 (3H, s)、6.00 (1H, s)、7.38–7.45 (5H, m)

無色油状物2.43 g (9.12 mmol) を実施例10と同様な条件で反応させ、酢酸エチル/メタノールから再結晶し、895 mg (3.82 mmol, 41.9%) を無色結晶として得た。

[実施例15] 化合物15の合成

L-グルタミン酸5.57 g (37.8 mmol) に20%酢酸水溶液100 mLを加えて、氷浴上で攪拌しながら亜硝酸ナトリウム3.45 g (50.0 mmol) / 100 mL水溶液をゆっくり滴下した。滴下後そのまま1時間攪拌し、氷浴を取り除いて、室温で1晩攪拌した。反応液を濃縮し、真空ポンプで乾固した。残渣にメタノール50 mLを加え、塩酸ガスを通して5時間加熱環流した。メタノールを留去し、さらにメタノール130 mLを加え、塩酸ガスを通して5時間加熱環流し、メタノールを留去した後、さらにメタノール150 mLを加え、塩酸ガスを通して5時間加熱環流した。メタノールを留去し、残渣を蒸留(0.06 mmHg, 72–73°C)したところ、ジメチル2-ヒドロキシグルタレート3.97 g (22.5 mmol, 59.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.95 (1H, m)、2.17 (1H, m)、2.48 (2H, m)、3.69 (3H, s)、3.80 (3H, s)、4.25 (1H, m) ジメチル-2-ヒドロキシグルタレート1.97 g (11.2 mmol) にテトラヒドロフラン10 mL、ピリジン0.1 mLを加え、60°Cで攪拌しながら、ジケテン0.86 mL (11.2 mmol) テトラヒドロフラン2 mLを滴下し、滴下後60°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、アセト酢酸誘導

体 2.67 g (10.2 mmol, 91.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.12–2.29 (2H, m)、2.31 (3H, s)、2.46 (2H, m)、3.53 (2H, s)、3.69 (3H, s)、3.77 (3H, s)、5.14 (1H, m)。

アセト酢酸誘導体 2.67 g (10.2 mmol) に 1M-テトラブチルアンモニウムフルオリド 11 mL を加えて室温で 1 晩攪拌した後、実施例 10 と同様な条件で反応させ、白色固体 759 mg (3.33 mmol, 32.6%) を得た。

[実施例 16] 化合物 16 の合成

化合物 13 の水層をそのまま一晩放置し、白色の沈殿を濾過した。

[実施例 17] 化合物 17 の合成

マロン酸モノメチルエステル 5.00 g (42.3 mmol) をジクロロメタン 50 mL に溶解し、メチル 2-ヒドロキシグルタレート 4.85 mL (42.3 mmol) を加えた後、氷浴上で攪拌しながらジイソプロピルカルボジイミド 6.65 mL (43.2 mmol) を滴下し、氷浴上で 1.5 時間攪拌した後、室温で 1 晩攪拌した。析出物を濾過して除いた後、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で生成した。マロン酸モノメチルエステル誘導体 7.93 g (36.3 mmol, 85.8%) を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (6H, s)、3.40 (2H, s)、3.74 (3H, s)、3.76 (3H, s)

IR (neat) 3000、2960、1744、1439、1131、1023 cm^{-1}

マロン酸モノメチルエステル誘導体 7.92 g (36.3 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、942 mg (5.06 mmol, 13.9%) を無色粉末として得た。

[実施例 18] 化合物 18 の合成

L-(+)-3-フェニルアセチックアシッド 5.02 g (30.2 mmol) に 1 規定塩酸/エタノール 50 mL を加え、5 時間加熱環流した。反応液を留去

し、残渣を減圧蒸留 (0.01 mmHg、79–81°C) により精製し、エチル (–) – 3 – フェニルアセテート 4.26 g (21.9 mmol、72.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.28 (3H、t、 $J=7.14$)、2.97 (1H、dd、 $J=6.87$ 、14.00)、3.13 (1H、dd、 $J=4.67$ 、14.00)、4.22 (2H、q、 $J=7.14$)、4.43 (1H、dd、 $J=4.70$ 、6.87)、7.21–7.32 (5H、m)

エチル (–) – 3 – フェニルアセテート 1.00 g (5.15 mmol) にテトラヒドロフラン 5 mL、ピリジン 0.1 mL を加え、60°C で攪拌しながらジケテン 0.4 mL (5.23 mmol) テトラヒドロフラン 2 mL の溶液を滴下した。滴下後 4 時間 60°C で攪拌した後、反応液を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、無色油状のアセト酢酸誘導体 1.37 g (4.92 mmol、95.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.24 (3H、t、 $J=7.14$)、2.18 (3H、s)、3.09–3.20 (2H、m)、3.45 (2H、s)、4.19 (2H、q、 $J=7.14$)、5.27 (1H、dd、 $J=4.70$ 、8.78)、7.19–7.30 (5H、m)

IR (neat) 1746、1721、1195、1151、1071、1033、702 cm^{-1}

アセト酢酸誘導体 1.34 g (4.81 mmol) をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、実施例 10 と同様な条件で反応させ、目的物 260 mg (1.12 mmol、23.3%) を得た。

[実施例 19] 化合物 19 の合成

1 – ヒドロキシシンナミック酸 1.01 g (8.55 mmol) をジクロロメタン 10 mL に溶解し、マロン酸モノメチルエステル 1.66 g (8.54 mmol) を加え、氷浴上で攪拌しながら、ジイソプロピルカルボジイミド 1.34 mL (8.70 mmol) を滴下し、氷浴上で 10 分攪拌し、氷浴をはずして更に一晩攪拌した。不溶物を濾過してのぞき、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）で精製し、マロン酸誘導体 2.52 g (8.56 mmol, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.14$)、3.16 (2H, m)、3.42 (2H, s)、3.69 (3H, s)、4.18 (2H, q, $J=7.14$)、7.19–7.33 (5H, m)

IR (neat) 1742、1456、1439、1280、1195、1152、1031、702 cm^{-1}

マロン酸誘導体 2.50 g (8.49 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、酢酸エチルから再結晶し、527 mg (2.12 mmol, 25.0%) を無色結晶として得た。

〔実施例 20〕化合物 20 の合成

ベンジル酸メチルエステル 1.21 g (4.99 mmol) にテトラヒドロフラン 5 mL、ピリジン 0.1 mL を加え、50℃で攪拌しながら、ジケテン 0.4 mL (5.23 mmol) を滴下し、滴下後 50℃で 7 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：４）で精製し、アセト酢酸誘導体 1.39 g (4.26 mmol, 85.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s)、3.53 (2H, s)、3.76 (3H, s)、3.53 (2H, s)、7.30–7.33 (6H, m)、7.49–7.53 (4H, m)

IR (KBr) 1760、1744、1725、1315、1267、1143、69 cm^{-1}

アセト酢酸誘導体 1.26 g (3.86 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ淡黄色粉末 865 mg (2.94 mmol, 76.1%) を得た。

〔実施例 21〕化合物 21 の合成

DL-3-(4-ヒドロキシフェニル)乳酸 1 水和物 974 mg (4.86 mmol) をエーテル中に懸濁し、ジアゾメタン/エーテル溶液を泡が出なくなるまでくわえた。不溶物を濾過して除き、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）で精製し、メチルエステル体

977mg (4.86mmol, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.74 (1H, d, $J=6.32$), 2.90 (1H, dd, $J=6.59, 14.00$), 3.06 (1H, dd, $J=4.39, 14.00$), 3.78 (3H, s), 4.43 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.72–6.76 (2H, m), 7.05–7.09 (2H, m)

IR (neat): 3400, 1734, 1615, 1518, 1446, 1224, 1108, 828, 803 cm^{-1}

メチルエステル体449mg (2.28mmol), テトラヒドロフラン3mL, ピリジン0.05mLの混合液を60℃で攪拌しながら、ジケテン0.2mLを加え、4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、アセト酢酸誘導体534mg (1.90mmol, 83.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J=8.24, 14.00$), 3.14 (1H, dd, $J=4.39, 14.00$), 3.46 (2H, d, $J=0.55$), 3.74 (3H, s), 5.25 (1H, dd, $J=4.67, 8.24$), 6.74–6.77 (2H, m), 7.04–7.07 (2H, m)

IR (neat): 3416, 1748, 1734, 1717, 1518, 1228 cm^{-1}

アセトアミド酢酸誘導体520mg (1.85mmol)を実施例10と同様な条件で反応させ、目的物225mg (0.906mmol, 49.0%)の無色粉末を得た。

[実施例22] 化合物22の合成

1-ヒドロキシ-p-ヒドロキシシナミック酸メチルエステル510mg (2.60mmol), マロン酸モノメチルエステル339mg (2.87mmol)、ジクロロメタン4mLの混合溶液を氷浴上で攪拌しながら、ジイソプロピルカルボジイミド0.5mLを加え氷浴上10分攪拌した後、氷浴をはずし、室温で一日攪拌した。不溶物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、マロン酸誘導体を含む631mgの混合物を得た。これを実施例10と同様な条件で反応させ、目的物188mg (0.711mmol, 27.3%)の無色粉

末を得た。

[実施例 23] 化合物 23 の合成

40%グリセリックアシッド水 25.4 g (約 95.8 mmol) にエタノール 200 mL、1 規定塩酸/エタノール 100 mL を加え、2 時間加熱環流した。室温まで冷却後、濃縮し、エタノール 200 mL、1 規定塩酸/エタノール 25 mL を加え、2 時間加熱環流する操作を 2 度繰り返した後、反応液を濃縮し、更にエタノール 200 mL、1 規定塩酸/エタノール 100 mL を加え、5 時間加熱環流した。反応液を減圧下、濃縮乾固し、エチルエステル体 15.98 g (119 mmol) を得た。これにジクロロメタン 20 mL、ピリジン 1.55 mL を加え、氷浴上で攪拌しながら、無水酢酸 9.0 mL (95.4 mmol) を滴下した。氷浴上で 3 時間攪拌した後、氷浴をはずし室温で 1 晩攪拌した。不溶物を濾過して除き、母液にジクロロメタンを加え、希塩酸で洗浄した。ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、モノアセチル体を 7.21 g (45.0 mmol、47.0%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.29 (3H、t d、 $J=5.49$ 、6.32)、4.23–4.46 (6H、m)

モノアセチル体 721 mg (4.50 mmol)、フェニルメルドラム酸 1.07 g (4.10 mmol)、ベンゼン 20 mL の混合溶液を 3 時間加熱環流した。反応液を室温まで冷却した後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、アセト酢酸誘導体 1.04 g (75.4 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.29 (3H、t、 $J=6.32$)、2.07 (3H、s)、3.57 (2H、s)、3.88 (2H、s)、4.25 (2H、q、 $J=6.32$)、4.45 (2H、d、 $J=4.39$)、5.35 (1H、m)、7.21–7.35 (5H、m)

IR (neat): 1748、1373、1216、1096、702 cm^{-1}

アセト酢酸誘導体 1.02 g (3.03 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、目的物 352 mg (1.21 mmol、39.9%) の無色粉末を得

た。

[実施例 24] 化合物 24 の合成

メルドラム酸 5.00 g (34.7 mmol)、ジクロロメタン 20 mL、ピリジン 5.6 mL の混合溶液を氷浴上で攪拌しながら、ヒドロ桂皮酸クロリド 5.8 mL (39.0 mmol) を滴下した。滴下後氷浴上で 1 時間、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸を加えてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20）で精製し、淡黄色油状のアシルメルドラム酸を 6.68 g (24.1 mmol、69.4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.67 (s、6H)、3.02 (m、2H)、3.41 (m、2H)、7.20–7.30 (m、5H)
1154、1031、926、700 cm^{-1}

アシルメルドラム酸 3.11 g (11.2 mmol)、ベンゼン 45 mL、(S)-乳酸エチル 1.55 mL (13.5 mmol) の混合溶液を 4 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製し、無色油状物を 3.02 g (10.3 mmol、92.0%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.26 (t、 $J=7.14$ 、3H)、1.48 (d、 $J=7.14$ 、3H)、2.91–3.02 (m、4H)、3.61 (s、2H)、4.22 (q、 $J=7.14$ 、2H)、5.08 (m、1H)、7.19–7.32 (m、5H)

IR (neat) 1748、1721、1456、1212、1096、700 cm^{-1}

無色油状物 3.01 g (10.3 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、酢酸エチル/ヘキサンの再結晶し、無色結晶を 1.26 g (5.11 mmol、49.6%) 得た。

[実施例 25] 化合物 25 の合成

3-フェニルプロピオニルメルドラム酸 3.37 g (12.2 mmol)、ベンゼン 45 mL、リンゴ酸ジメチル 1.92 mL (14.6 mmol) の混合溶

液を4時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、無色油状物を3.04 g（9.04 mmol、74.1%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：2.89–2.92（m、6 H）、3.50（s、2 H）、3.70、3.72（s、s、3 H）、3.76、3.79（s、s、3 H）、5.54（t、 $J=6.31$ 、1 H）、7.17–7.28（m、5 H）

IR（neat）1748、1439、1286、1176、1058、702 cm^{-1}

無色油状物3.01 g（10.3 mmol）を実施例10と同様な条件で反応させ、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、無色結晶を1.26 g（5.11 mmol、49.6%）得た。

[実施例26] 化合物26の合成

メルドラム酸5.00 g（34.7 mmol）、ジクロロメタン20 mL、ピリジン5.6 mLの混合溶液を氷浴上で攪拌しながら、2-チオフェン酢酸クロリド4.8 mL（39.0 mmol）を滴下した。滴下後氷浴上で1時間、室温で4時間攪拌した。反応液に2規定塩酸60 mLを加えてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：20）で精製し、淡褐色油状のアシルメルドラム酸を3.61 g（13.4 mmol、38.6%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：1.74（s、6 H）、4.61（s、2 H）、6.97（dd、 $J=3.57$ 、5.21、1 H）、7.07（m、1 H）、7.23（dd、 $J=1.37$ 、5.21、1 H）

IR（neat）1744、1676、1659、1572、1410、1270、1201、1025、934、704 cm^{-1}

アシルメルドラム酸3.60 g（13.4 mmol）、ベンゼン45 mL、リンゴ酸ジメチル1.76 mL（13.4 mmol）の混合溶液を2時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、無色油状物を3.87 g（11.8 mmol、

88.0 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.92 (d、 $J=6.04$ 、2H)、3.57 (s、2H)、3.71、3.72 (s、s、3H)、3.78、3.79 (s、s、3H)、4.08 (s、2H)、5.55 (t、 $J=6.04$ 、1H)、6.93 (m、1H)、6.99 (m、1H)、7.25 (m、1H)

IR (neat) 1767–1717、1437、1054、853、1096、704 cm^{-1}

無色油状物 3.86 g (11.7 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、酢酸エチルで再結晶し、淡褐色結晶を 1.17 g (3.95 mmol、33.8 %) 得た。

[実施例 27] 化合物 27 の合成

メルドラム酸 10.0 g (69.4 mmol) とイソ酪酸クロリド 8.8 mL (83.4 mmol) から実施例 26 と同様にして、無色油状のアシルメルドラム酸を 3.07 g (14.3 mmol、20.6 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.24 (d、 $J=6.86$ 、6H)、1.74 (s、6H)、4.09 (m、1H)、7.07 (m、1H)、7.23 (dd、 $J=1.37$ 、5.21、1H)

IR (neat) 1744、1667、1576、1421、1332、1207、1021、953、922 cm^{-1}

アシルメルドラム酸 3.06 g (14.2 mmol)、ベンゼン 40 mL、リノゴ酸ジメチル 2.1 mL (16.0 mmol) の混合溶液を 4 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4) で精製し、無色油状物を 3.05 g (11.1 mmol、78.1 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.14 (d、 $J=6.86$ 、6H)、2.76 (m、1H)、2.92 (d、 $J=6.04$ 、2H)、3.58 (s、2H)、3.72、3.73 (s、s、3H)、3.78、3.79 (s、s、3H)、5.54 (t、 $J=6.04$ 、1H)、

IR (neat) 1750、1717、1216、1174、1046 cm^{-1}

無色油状物 3.04 g (11.0 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、淡橙色油状物を 2.33 g (9.62 mmol、87.4%) 得た。

[実施例 28] 化合物 28 の合成

ヘキサヒドロマンデル酸 2.50 g (15.8 mmol) をエーテル 50 mL に溶解し、ジアゾメタンのエーテル溶液を泡がでなくなるまで加え、濃縮した。残渣にマロン酸モノメチルエステル 1.87 g (15.8 mmol)、ジクロロメタン 20 mL を加え、氷浴上で攪拌しながら、N、N'-ジイソプロピルカルボジイミド 3.75 mL を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4) で精製し、無色油状物を 4.13 g (15.1 mmol、95.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.01–1.91 (m、11H)、3.49 (d、 $J = 3.84$ 、2H)、3.75 (s、3H)、3.77 (s、3H)、4.90 (d、 $J = 4.94$ 、1H)

IR (neat) 1744、1439、1272、1210、1149、1023 cm^{-1}

無色油状物 4.12 g (15.1 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、酢酸エチルから再結晶し、無色結晶を 1.18 g (4.91 mmol、32.5%) 得た。

[実施例 29] 化合物 29 の合成

ヘキサヒドロマンデル酸 2.50 g (15.8 mmol) をエーテル 50 mL に溶解し、ジアゾメタンのエーテル溶液を泡がでなくなるまで加え、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン 15 mL、ピリジン 0.2 mL を加え、60 で攪拌しながらジケテン 1.27 mL (16.6 mmol) を 20 分かけて滴下した。滴下後 60 で 4 時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5) で精製し、無色油状物を 3.90 g (15.2 mmol、96.2%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.13–1.95 (m, 11 H)、2.32 (s, 3 H)、3.53 (s, 2 H)、3.75 (s, 3 H)、4.89 (d, $J=4.67$, 1 H)

IR (neat) 2932、2860、1744、1723、1452、1363、1152、1106、1017 cm^{-1}

無色油状物 3.89 g (15.1 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、酢酸エチルから再結晶し、淡黄色結晶を 1.00 g (4.46 mmol, 29.5%) 得た。

〔実施例 30〕 化合物 30 の合成

2-クロロフェニル酢酸 10.00 g (58.6 mmol) にチオニルクロライド 100 mL 加え 4 時間加熱環流した。過剰のチオニルクロライドを蒸留で除き、残渣を減圧下に蒸留し、淡赤色液状物を 8.91 g (80.4%) を得た。

メルドラム酸 6.71 g (mmol) と 2-クロロフェナシルクロリド 8.8 g (46.6 mmol) から実施例 26 と同様にして、無色油状のアシルメルドラム酸を 8.27 g (59.6%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.77 (s, 6 H)、4.61 (s, 2 H)、7.24–7.29 (m, 3 H)、7.39–7.43 (m, 1 H)

アシルメルドラム酸 3.00 g (10.1 mmol)、ベンゼン 40 mL、リンゴ酸ジメチル 1.32 mL (10.1 mmol) の混合溶液を 5 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製し、無色油状物を 3.56 g (98.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.93 (d, $J=6.04$, 2 H)、3.60 (s, 2 H)、3.72 (s, 3 H)、3.79 (s, 3 H)、4.02 (s, 2 H)、5.56 (t, $J=6.04$, 1 H)、7.22–7.33 (m, 3 H)、7.37–7.41 (m, 1 H)

無色油状物 3.55 g (9.96 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、酢酸エチルから再結晶し、無色結晶を 2.41 g (74.5%) 得た。

[実施例 31] 化合物 31 の合成

メルドラム酸 10.00 g (69.4 mmol) をジクロロメタン 40 mL に溶解し、ピリジン 11.2 mL を加え、氷浴上で攪拌しながらグルタル酸モノメチルエステル 9.6 mL (69.4 mmol) を滴下した。滴下後、氷浴上で 1 時間攪拌し、氷浴をはずして更に 24 時間攪拌した。反応液に 2 規定の塩酸 75 mL を加えて、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9) で 2 度精製し、黄色油状のアシルメルドラム酸 9.71 g (35.7 mmol, 51.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.74 (d, $J=6.87$, 6H)、2.05 (quint, $J=7.14$, 2H)、2.44 (t, $J=7.14$, 2H)、3.15 (t, $J=7.14$, 2H)、3.69 (s, 3H),

IR (neat) 1736、1669、1576、1274、1205、1156、1029、924 cm^{-1}

アシルメルドラム酸 3.00 g (11.0 mmol)、ベンゼン 40 mL、D-レーリゴ酸ジメチル 1.44 mL (11.0 mmol) の混合溶液を 5 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製し、無色油状の β -ケートエステル 3.06 g (9.20 mmol, 83.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.92 (q, $J=7.14$, 2H)、2.36 (t, $J=7.14$, 2H)、2.67 (t, $J=7.14$, 2H)、2.92 (d, $J=6.04$, 2H)、3.51 (s, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.78 (s, 3H)、5.54 (s, 1H)

IR (neat) 1744、1439、1176、1058 cm^{-1}

β -ケートエステル 3.06 g (9.20 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、橙色油状物 1.68 g (5.60 mmol, 60.8%) を得た。

[実施例 32] 化合物 32 の合成

3-カルボメトキシブチリックメルドラム酸 3.01 g (11.0 mmol)、ベンゼン 40 mL、(S)-マンデル酸メチル 1.83 g (11.0 mmol)の混合溶液を5時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、無色固体の β -ケトエステル 3.63 g (98.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.93 (q, $J=7.14$, 2H)、2.35 (t, $J=7.14$, 2H)、2.69 (t, $J=7.14$, 2H)、3.57 (d, $J=0.82$, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、5.97 (s, 1H)、7.38–7.45 (m, 5H)

IR (KBr) 1734、1719、1222、1180、1042、733、698 cm^{-1}

β -ケトエステル 3.62 g (10.7 mmol)を実施例10と同様な条件で反応させ、メタノールで再結晶し、無色結晶 1.60 g (49.2%)を得た。

[実施例33] 化合物33の合成

フェニルアセチルメルドラム酸 2.29 g (8.76 mmol)、ベンゼン 45 mL、DL-リンド酸ジエチル 1.48 mL (8.79 mmol)の混合溶液を5時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、無色油状の β -ケトエステル 2.34 g (6.68 mmol, 76.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23–1.30 (m, 6H)、2.89 (d, $J=6.04$, 2H)、3.53 (s, 2H)、3.88 (s, 3H)、4.11–4.25 (m, 4H)、5.53 (t, $J=6.04$, 1H)、7.20–7.35 (m, 5H)

IR (neat) 1738、1377、1183、1054、1029、702 cm^{-1}

β -ケトエステル 2.33 g (6.65 mmol)を実施例10と同様な条件で反応させ、メタノールで再結晶し、無色結晶 1.35 g (66.6%)を得た。

[実施例34] 化合物34の合成

フェニルアセチルメルドラム酸 3.87 g (14.8 mmol)、ベンゼン 70 mL、(L) - (+) - 酒石酸ジメチル 3.95 g (22.2 mmol) の混合溶液を 5 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 3 ~ 1 : 1）で精製し、無色油状物 4.12 g を得た。NMR より混合物と思われる。

無色油状物 4.12 g にを実施例 10 と同様な条件で反応させ、メタノールで再結晶し、無色結晶 1.51 g (4.93 mmol、33.3%) を得た。

[実施例 35] 化合物 35 の合成

3 - (4 - メトキシカルボニル) ブチリル - 5 - メトキシカルボニルメチルテトロン酸 834 mg (2.78 mmol) をエタノール 8 mL に溶解し、83 mg の 5% Pd - C (含水) を加え、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。薄層クロマトが原料と変わらなかったため、10% Pd - C (含水) 158 mg を追加し、水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。やはり、薄層クロマトは変化していなかったが、触媒を濾過して除き、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1）で精製し、365 mg の無色結晶を得た。(1.27 mmol、45.7%)

[実施例 36] 化合物 36 の合成

フェニルアセチルメルドラム酸 2.87 g (10.9 mmol)、ベンゼン 40 mL、2 - ヒドロキシグルタル酸ジメチル 1.94 g (11.0 mmol) の混合溶液を 5 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣を中圧カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 3）で精製し、橙色油状の β - ケトエステル 2.91 g (8.65 mmol、79.3%) を得た。

^1H - NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.15 - 2.24 (m、2H)、2.44 (m、2H)、3.54 (s、2H)、3.69 (s、3H)、3.76 (s、3H)、3.87 (s、2H)、5.13 (dd、 J = 4.67、7.96、1H)、7.21 - 7.36 (m、5H)

IR (neat) 1744、1439、1212、1077、702 cm^{-1}

β - ケトエステル 2.91 g (8.65 mmol) を実施例 10 と同様な条件

で反応させ、メタノールで再結晶し、無色結晶 1.52 g (4.99 mmol、57.7%) を得た。

[実施例 37] 化合物 37 の合成

5-メトキシカルボニルメチルー3-フェナシルテトロノ酸 1.27 g (4.38 mmol) をエタノール 27 mL に溶解し、5% Pd-C (含水) 254 mg を加え、水素雰囲気下で 20 時間攪拌した。触媒を濾過し、母液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、無色結晶 785 mg (2.84 mmol、65.0%) を得た。

[実施例 38] 化合物 38 の合成

メルドラム酸 3.00 g (20.8 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 257 mg (2.10 mmol)、4-クロロフェニル酢酸 3.55 g (20.8 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド 4.72 g (22.8 mmol)、ジクロロメタン 50 mL の混合溶液を氷浴上で 30 分攪拌し、氷浴をはずして更に 2 日間攪拌した。不溶物を濾過し、母液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9) で精製し、無色結晶のアシルメルドラム酸 1.73 g (5.83 mmol、28.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、CDCl₃) δ : 1.72 (s、6H)、4.38 (s、2H)、7.31–7.33 (m、4H)

IR (neat) 1744、1651、1593、1427、1383、1319、1154、1019 cm⁻¹

アシルメルドラム酸 1.72 g (5.80 mmol)、ベンゼン 23 mL、D-レーリンゴ酸ジメチル 0.77 mL (5.88 mmol) の混合溶液を 5 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) で精製し、無色油状の β -ケトエステル 2.00 g (5.60 mmol、96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、CDCl₃) δ : 2.92 (dd、J=6.04、7.96、2H)、3.54 (s、2H)、3.72 (s、3H)、3.79 (s、3H)、3.87 (s、2H)、5.55 (m、1H)、7.13–7.

2.0 (m, 2H)、7.29–7.33 (m, 2H)

IR (neat) 1746、1493、1439、1199、1176、1091、1056 cm^{-1}

β -ケトエステル 1.99 g (5.58 mmol) を実施例 10 と同様な条件で反応させ、メタノールで再結晶し、無色結晶 1.51 g (83.3%) を得た。

〔実施例 39〕 化合物 39 の合成

メルドラム酸 3.30 g (22.9 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 279 mg (2.29 mmol)、4-メトキシフェニル酢酸 3.80 g、ジシクロヘキシルカルボジイミド 5.20 g (25.2 mmol)、ジクロロメタン 50 mL の混合溶液を氷浴上で 30 分攪拌し、氷浴をはずして更に 2 日間攪拌した。不溶物を濾過し、母液を減圧下で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1：9) で精製し、無色結晶のアシルメルドラム酸 2.23 g (7.63 mmol, 33.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (s, 6H)、3.79 (s, 3H)、4.36 (s, 2H)、6.84–6.88 (m, 2H)、7.30–7.33 (m, 2H)

IR (neat) 1742、1676、1551、1512、1406、1203、1027、932 cm^{-1}

アシルメルドラム酸 2.22 g (7.60 mmol)、ベンゼン 30 mL、D-レーリング酸ジメチル 1.0 mL (7.65 mmol) の混合溶液を 5 時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン = 1：3) で精製し、無色油状の β -ケトエステル 2.34 g (6.64 mmol, 87.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.91 (d, $J=6.04$, 2H)、3.52 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.78 (s, 3H)、3.80 (m, 5H)、5.54 (t, $J=6.04$, 1H)、6.85–6.89 (m, 2H)、7.11–7.14 (m, 2H)

IR (neat) 1750、1516、1439、1251、1180、10

54 cm⁻¹

β-ケートエステル2.32 g (6.58 mmol)を実施例10と同様な条件で反応させ、メタノールで再結晶し、無色結晶の1.76 g (83.4%)を得た。

[実施例40] 化合物40の合成

メルドラム酸10.0 g (69.4 mmol)、ジクロロメタン40 mL、ピリジン11.2 mLの混合溶液を氷浴上で攪拌しながら、パルミトイルクロライド21.0 mL (69.5 mmol)を滴下した。滴下後氷浴上で1時間攪拌し、氷浴をはずして24時間攪拌した。反応液に2規定塩酸75 mLを加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮すると、無色結晶のアシルメルドラム酸25.7 g (67.3 mmol、97.0%)が得られた。

アシルメルドラム酸6.59 g (17.2 mmol)、ベンゼン40 mL、3-アセトキシ-2-ヒドロキシプロパン酸エチル2.74 g (17.1 mmol)の混合溶液を4時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製し、淡黄色固体のβ-ケートエステル5.04 g (11.0 mmol、64.5%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, J=6.31, 3H)、1.25-1.32 (m, 27H)、1.60 (m, 2H)、2.08 (s, 3H)、2.58 (t, J=7.14, 2H)、3.56 (s, 2H)、4.24 (m, 2H)、4.47 (m, 2H)、5.36 (m, 1H)

IR (neat) 2920、2852、1744、1234 cm⁻¹

β-ケートエステル5.04 g (11.0 mmol)を実施例10と同様な条件で反応させ、メタノールで再結晶し、無色結晶3.45 g (8.39 mmol、76.3%)を得た。

[実施例41] 化合物41の合成

パルミトイルメルドラム酸2.91 g (7.61 mmol)、ベンゼン40 mL、DL-リンゴ酸ジメチル1.0 mL (7.65 mmol)の混合溶液を5時間加熱環流した。反応液を濃縮し、残渣を中圧カラムクロマトグラフィー(シリ

カゲル、酢酸エチル：ヘキサン＝１：５）で精製し、淡黄色固体のβ-ケートエステル２．７２ｇ（６．１４mmol、８０．７％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （３００MHz、 CDCl_3 ） δ ：０．８８（t、 $J=6.87$ 、３H）、１．２５－１．３２（m、２７H）、１．５７（m、２H）、２．５６（t、 $J=7.14$ 、３H）、２．９２（d、 $J=5.77$ 、２H）、３．５（s、２H）、３．７３（s、３H）、３．７８（s、３H）、５．５５（t、 $J=5.77$ 、１H）

IR（neat）２９２０、２８５４、１７４８、１２５５、１２３４、１２０５ cm^{-1}

β-ケートエステル２．７０ｇ（６．１０mmol）を実施例１０と同様な条件で反応させ、メタノールで再結晶し、淡橙色結晶２．１３ｇ（８５．１％）を得た。

〔実施例４２〕化合物４２の合成

テロン酸（５００mg、５．００mmol）のジクロロメタン（２５mL）懸濁液にトリエチルアミン（０．７５mL、５．５mmol）を加えて均一の溶液とした。０℃に冷却した後、４-N、N-ジメチルアミノピリジン（２００mg、１．７mmol）、３-シクロヘキセン-１-カルボン酸（０．６５mL、５．６mmol）、次いでジイソプロピルカルボジイミド（１．０mL、６．３mmol）を加え、そのまま３０分撹拌した。氷浴をはずし室温で１４時間撹拌後、生成した不溶のジイソプロピル尿素を濾別し、反応溶液を５％塩酸（２０mL）で２回洗浄した後、水層をジクロロメタン（１０mL）で２回抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／メタノール＝１５／１）で分離精製した。次いで炭酸水素ナトリウムを過剰量加え、蒸留水（１００mL）を加えてナトリウム塩とし、ジクロロメタンで洗浄した後、水層に５％塩酸を加えて酸性としてから、ジクロロメタン（２０mL）で４回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を濃縮し、淡黄色の結晶（３９４mg、３８％）を得た。

〔実施例４３〕化合物４３の合成

テトロン酸 (500 mg、5.00 mmol) とグルタル酸モノメチルエステル (0.70 mL、5.6 mmol) から実施例 42 と同様にして、褐色の結晶 (1.13 g) を得た。

[実施例 44] 化合物 44 の合成

テトロン酸 (500 mg、5.00 mmol) と 2-チオフェン酢酸 (782 mg、5.5 mmol) から実施例 42 と同様にして、褐色の結晶 (744 mg、66%) を得た。

[実施例 45] 化合物 45 の合成

テトロン酸 (500 mg、5.00 mmol) と 3-チオフェン酢酸 (782 mg、5.5 mmol) から実施例 42 と同様にして、橙色の結晶 (900 mg、80%) を得た。

[実施例 46] 化合物 46 の合成

60%水素化ナトリウム 509 mg (12.7 mmol) をヘキサンで数回洗浄して鉱油を除き、減圧下で乾燥した。トルエン 15 mL を加え、氷浴上で攪拌しながらベンゾイル酢酸エチル 1.15 mL (6.70 mmol) を滴下した。滴下後 1 時間氷浴上で攪拌した。このスラリーに 2-アセトキシプロピオン酸クロリドのトルエン溶液 1 g (6.64 mmol) / 3 mL を滴下した。滴下後氷浴上で 1 時間さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて反応を止め、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、2 規定塩酸で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた油状物に 2 規定水酸化ナトリウム 12.5 mL を加えて 1 晩攪拌した。反応液を 6 規定塩酸で酸性にし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をクーゲルロールで減圧下 (0.2 mm Hg、145°C) 蒸留し、橙色油状の目的物 197 mg (0.903 mmol、13.6%) を得た。

[実施例 47] 化合物 47 の合成

リンゴ酸ジエチル 4.5 mL (26.7 mmol)、ジクロロメタン 20 mL、ピリジン 2.4 mL の混合溶液を氷浴上で攪拌しながら、マロン酸クロライドモノエチルエステル 3.45 mL (26.9 mmol) を滴下し、氷浴上で 1 時間、

氷浴をはずして3時間攪拌した。6規定塩酸を加えてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮して7.25gのマロン酸誘導体を得た。これにテトラブチルアンモニウムフルオライド/テトラヒドロフランの1モル溶液30mLを加え、室温で1晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に6規定塩酸30mLを加え、エーテルで抽出した。エーテルを留去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製した。橙色油状の目的物を1.09g（15.8%）得た。

〔実施例48〕化合物26の合成

メルドラム酸（5.00g、34.7mmol）と2-チオフェン酢酸（4.95g、34.7mmol）の混合物にジクロロメタン（80mL）を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド（7.5g、36mmol）、4-N,N-ジメチルアミノピリジン（0.42g、3.5mmol）を加えて25℃で19時間攪拌した。生成した不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、反応溶液を1規定塩酸（50mL）で洗浄した後、水層をジクロロメタン（30mL）で3回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で分離精製したところ、ほぼ純粋な油状物（5.04g）を得た。

油状物（5.04g）をベンゼン（70mL）に溶解し、DL-リンゴ酸ジエチル（2.58mL、19.7mmol）を加えて9時間加熱環流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝4：1～2：1）で分離精製したところ油状物（3.53g）を得た。

油状物（3.53g）をテトラヒドロフラン（5mL）に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1Mテトラヒドロフラン、13.0mL、13.0mmol）を加えて室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に6規定塩酸を加えて生成した沈殿を濾別し、ヘキサンで洗浄後エタノールより再結晶したところ、薄茶色の結晶（2.41g、23% fromメルドラム酸）を得た。

〔実施例49〕化合物49の合成

4-ヒドロキシー-6-メチル-2-ピロン（634mg、5.02mmol）

のトルエン（15 mL）懸濁液に、4-N、N-ジメチルアミノピリジン（74 mg、0.61 mmol）、プロピオン酸（0.41 mL、5.5 mmol）、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド（1.2 g、5.8 mmol）を室温で加えた。そのまま10分攪拌した後、70℃で18時間加熱した。室温に戻した後、生成した不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、反応溶液を5%塩酸（20 mL）で洗浄した後、水層をジクロロメタン（10 mL）で2回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=6/1）で分離精製したところ、白色の固体（574 mg、63%）をとって得た。さらにこの固体をヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色の結晶として得た。

〔実施例50〕化合物50の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（631 mg、5.00 mmol）と4-ペンテン酸（0.51 mL、5.0 mmol）から実施例49と同様にして白色の固体（890 mg、86%）を得た。さらにこの固体をヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、白色の結晶として得た。

〔実施例51〕化合物51の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（634 mg、5.02 mmol）と2-チオフエン酢酸（0.79 mg、5.6 mmol）から実施例49と同様にして橙色の固体（550 mg、44%）を得た。さらにこの固体をヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、淡黄色の結晶として得た。

〔実施例52〕化合物52の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（2.00 g、15.9 mmol）と2-アセトキシ酢酸（1.9 g、約16 mmol、未精製合成品）から実施例49と同様にして、黄色の結晶（2.88 g、80%）を得た。

〔実施例53〕化合物53の合成

1,3-シクロヘキサジオン1.99 g（17.7 mmol）とグルタル酸モノメチルエステル2.3 mL（18.4 mmol）から実施例49と同様にして、無色結晶1.27 g（5.98 g、33.8%）を得た。

〔実施例54〕化合物54の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 2.00 g (15.8 mmol) と 4-クロロフェニル酢酸 2.70 g (15.8 mmol) から実施例 49 と同様に、酢酸エチルで再結晶し、淡黄色結晶 1.47 g (5.27 mmol、33.3%) を得た。

[実施例 55] 化合物 55 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.50 g、11.9 mmol) とメチルチオプロピオン酸 (1.30 mL、12.5 mmol) から実施例 49 と同様にして黄色の固体 (2.46 g、91%) を得た。さらにこの固体をエタノールより再結晶し、黄色の結晶として得た。

[実施例 56] 化合物 56 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.50 g、11.9 mmol) とジクロロ酢酸 (1.25 mL、12.1 mmol) から実施例 49 と同様にして黄色の固体 (2.00 g、71%) を得た。さらにこの固体をエタノールより再結晶し、白色の結晶として得た。

[実施例 57] 化合物 57 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.50 g、11.9 mmol) と 2-テトラヒドロフランカルボン酸 (1.20 mL、12.5 mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (2.10 g、79%) として得た。

[実施例 58] 化合物 58 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.50 g、11.9 mmol) とシクロヘキシル酢酸 (1.70 g、12.0 mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (1.50 g、50%) を得た。

[実施例 59] 化合物 59 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.50 g、11.9 mmol) とシクロペンチル酢酸 (1.50 mL、11.9 mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (1.30 g、46%) を得た。

[実施例 60] 化合物 60 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.50 g、11.9 mmol) とフェニルアセチルクロリド (1.57 mL、11.9 mmol) から実施例 4

9と同様にして、黄色の結晶（0.75g、26%）を得た。

〔実施例61〕化合物61の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（2.00g、15.9mmol）と酪酸（1.45mL、15.9mmol）から実施例49と同様にして、黄色の結晶（300mg、10%）を得た。

〔実施例62〕化合物62の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（2.00g、15.9mmol）とn-吉草酸（1.72mL、15.8mmol）から実施例49と同様にして、黄色の結晶（2.44g、73%）を得た。

〔実施例63〕化合物63の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（2.00g、15.9mmol）とマロン酸モノメチルエステル（1.87g、15.9mmol）から実施例49と同様にして、白色の結晶（450mg、13%）を得た。

〔実施例64〕化合物64の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（2.00g、15.9mmol）とイソ酪酸（1.40mL、15.1mmol）から実施例49と同様にして、白色の結晶（600mg、19%）を得た。

〔実施例65〕化合物65の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（657mg、5.21mmol）と2-(4-メチルチオフェニル)酢酸（950mg、5.21mmol）から実施例49と同様にして、白色の結晶（1.04g、69%）を得た。

〔実施例66〕化合物66の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（2.00g、15.9mmol）とN-フタロイルグリシン（3.25g、15.8mmol）から実施例49と同様にして、黄色の結晶（2.16g、43%）を得た。

〔実施例67〕化合物67の合成

5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン2.00g（15.8mmol）とプロピオン酸1.2mL（16.2mmol）から実施例49と同様にして、5-メチル-2-プロピオニル-1,3-シクロヘキサジオン1.71g（9.

3.8 mmol、59.3%)を無色結晶として得た。

[実施例68] 化合物68の合成

5-メチルー1、3-シクロヘキサンジオン2.00 g (15.8 mmol)と酢酸0.95 mL (16.2 mmol)から実施例49と同様にして、2-アセチルー5-メチルー1、3-シクロヘキサンジオン1.29 g (7.67 mmol、48.5%)を無色結晶として得た。

[実施例69] 化合物69の合成

5-メチルー1、3-シクロヘキサンジオン2.00 g (15.8 mmol)とチオフエン酢酸2.25 g (15.9 mmol)から実施例49と同様にして、メタノールで再結晶し、5-メチルー2-プロピオニルー1、3-シクロヘキサンジオン1.22 g (4.87 mmol、30.8%)を淡黄色結晶として得た。

[実施例70] 化合物70の合成

4-ヒドロキシ-6-メチルー2-ピロン(1.80 g、14.3 mmol)と5-(2-チオフエン)-酪酸(2.1 mL、14.3 mmol)から実施例49と同様にして、黄色の結晶(3.58 g、90%)を得た。

[実施例71] 化合物71の合成

アルゴン下で水素化ナトリウム(5.2 g、60%)をテトラヒドロフランで洗浄し、このテトラヒドロフラン(200 mL)懸濁液にアセト酢酸エチル(12.6 mL、100 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を室温で滴下した。滴下終了後室温で1時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、ブチルリチウム(2.5 Mヘキサン溶液、42 mL、105 mmol)を滴下し、滴下終了後、そのまま20分攪拌後、室温で10分攪拌した。再びこの溶液を0℃に冷却した後、アセトン(7.4 mL、100 mmol)を加え、室温で20分攪拌した。これに5%塩酸、次いで濃塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた油状物質に1規定水酸化ナトリウム水溶液(200 mL)とメタノールを加えて4時間室温で攪拌した。この反応溶液をそのまま濃縮してメタノールを留去した後、5%塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルより

再結晶したところ、白色の結晶（4.8 g、34%）を得た。

〔実施例 72〕化合物 72 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン（2.00 g、15.9 mmol）と N-Boc-グリシン（2.78 g、15.9 mmol）から実施例 49 と同様に、白色の結晶（1.25 g、28%）を得た。

〔実施例 73〕化合物 73 の合成

4-ヒドロキシクマリン（2.00 g、12.3 mmol）と酢酸（0.71 mL、12.3 mmol）から実施例 49 と同様に、白色の結晶（1.12 g、49%）を得た。

〔実施例 74〕化合物 74 の合成

化合物 71（1.00 g、7.03 mmol）と 2-チオフェン酢酸（1.00 g、7.03 mmol）から実施例 49 と同様に、白色の結晶（1.27 g、68%）を得た。

〔実施例 75〕化合物 75 の合成

5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン 2.00 g（15.8 mmol）とメトキシ酢酸 1.22 mL（15.9 mmol）から実施例 49 と同様に、2-メトキシアセチル-5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン 1.66 g（8.37 mmol、53.0%）を淡黄色液体として得た。

〔実施例 76〕化合物 76 の合成

2-ペンタノン 22.0 mL（207 mmol）をジクロロメタン 500 mL に溶解した。氷浴上で攪拌しながら、トリエチルアミン 44 mL（317 mmol）を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル 42 mL（232 mmol）を滴下した。滴下後室温で 1 時間攪拌し、エーテル（500 mL）/ 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（300 mL）中にあけ、エーテル層を抽出した。エーテル層を飽和食塩水と水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。残渣を常圧で蒸留し、110-125℃までの留分を分取した。2-トリメチルシリルオキシ-2-ペンテン 8.43 g（53.2 mmol、49.4%）を得た。同様の方法により、2-ペンタノン 11.0 mL（103.8 mmol）から、2-トリメチルシリルオキシ-2-ペンテン

− 5. 33 g (33. 6 mmol、32. 3%) を得た。

2-トリメチルシリルオキシ-2-ペンテン 13. 6 g (85. 9 mmol) をエーテル 200 mL に溶解し、−78℃で攪拌しながら、マロニルクロライド 4. 6 mL (47. 3 mmol) を滴下した。滴下後−78℃で1時間攪拌した後、徐々に室温まで昇温しながら、1晩攪拌した。析出物を濾過し、エーテルで洗浄した。5-エチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 3. 08 g (20. 0 mmol、42. 3%) を得た。

〔実施例 77〕化合物 77 の合成

化合物 76 (1. 00 g、6. 48 mmol) と酢酸 0. 38 mL (6. 55 mmol) から実施例 49 と同様にして、3-アセチル-5-エチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 1. 03 g (5. 25 mmol、81. 0%) を淡黄色液体として得た。

〔実施例 78〕化合物 78 の合成

化合物 76 (1. 00 g、6. 48 mmol) とプロピオン酸 0. 5 mL (6. 48 mmol) を原料にし、実施例 49 と同様にして、5-エチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-3-プロパノイル-2-ピロン 1. 11 g (5. 28 mmol、81. 5%) を黄色油状物として得た。

〔実施例 79〕化合物 79 の合成

化合物 71 (1. 00 g、7. 03 mmol) と酢酸 (0. 40 mL、7. 03 mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (0. 96 g、76%) を得た。

[実施例 80] 化合物 80 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) と p-トルエンスルホン酢酸 (3.40 g、15.9 mmol) から実施例 49 と同様にして、黄色の結晶 (1.21 g、24%) を得た。

[実施例 81] 化合物 81 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) とフタリド-3-酢酸 (3.04 g、15.9 mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (0.71 g、15%) を得た。

[実施例 82] 化合物 82 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) と 4-シクロヘキセンカルボン酸 (1.9 mL、15.9 mmol)、から実施例 49 と同様にして、黄色の結晶 (0.96 g、26%) を得た。

[実施例 83] 化合物 83 の合成

化合物 76 (1.00 g、6.48 mmol) と 2-チオフェン酢酸 922 mg (6.48 mmol) を原料にし、実施例 49 と同様にして、5-エチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-3-(2-チオフェンアセチル)-2-ピロン 608 mg (2.17 mmol、33.5%) を橙色油状物として得た。

[実施例 84] 化合物 84 の合成

アセチルアセトン 7.0 mL (67.8 mmol) にマロニルクロライド 7.0 mL (72.0 mmol) を加えたところ、激しい発熱反応が起こり、数分後に黒色固体となった。これを室温まで冷却し、エーテル、次いで酢酸エチルで洗浄し、濾過した。得られた褐色の固体は酢酸エチル/メタノールで再結晶し、5-アセチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 1.75 g (10.4 mmol、15.3%) を褐色結晶として得た。また、洗浄濾液と再結母液を合わせて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-アセチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 2.87 g (17.1 mmol、25.2%) を橙色結晶として得た。

[実施例 85] 化合物 85 の合成

化合物 84 (1.00 g、5.95 mmol) と酢酸 0.35 mL (6.11

mmol) から実施例 49 と同様にして、ヘキサンで再結晶し、3、5-ジアセチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 242mg (1.15mmol、19.3%) を淡黄色針状結晶として得た。

[参考例 1] 1-オキサー-2、4-オキソスピロ[5、5]ウンデカンの合成
アルゴン下で水素化ナトリウム (5.2g) をテトラヒドロフランで洗浄し、このテトラヒドロフラン (200mL) 懸濁液にアセト酢酸エチル (12.6mL、100mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を室温で滴下した。滴下終了後室温で 1 時間攪拌した。溶液を 0℃ に冷却し、ブチルリチウム (2.5M ヘキサン溶液、44mL、110mmol) を滴下し、滴下終了後、そのまま 20 分攪拌後、室温で 10 分攪拌した。再びこの溶液を 0℃ に冷却した後、シクロヘキサノン (11.5mL、110mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。これに 5% 塩酸、次いで濃塩酸を加えて酸性とした後、塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた油状物質に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (200mL) とメタノールを加えて 4 時間室温で攪拌した。この反応溶液をそのまま濃縮してメタノールを留去した後、5% 塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルより再結晶したところ、白色の結晶 (9.96g、55%) を得た。

[実施例 86] 化合物 86 の合成

1-オキサー-2、4-オキソスピロ[5、5]ウンデカン (800mg、4.39mmol) と酢酸 (0.25mL、4.39mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (697mg、71%) を得た。

[実施例 87] 化合物 87 の合成

6-フェネチル-4-オキソ- δ -バレロラクトン (1.00g、4.58mmol) と 2-チオフエン酢酸 (650mg、4.58mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (0.83g、53%) を得た。

[実施例 88] 化合物 88 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00g、15.9mmol)

とテノイルクロリド (1.96 mL、15.9 mmol) から実施例 49 と同様にして、エタノールより再結晶し、白色の結晶 (3.39 g、91%) を得た。

[実施例 89] 化合物 89 の合成

フルフラール 11.7 g (121 mmol)、ロダニン 16.25 g (122 mmol) を酢酸 150 mL 中に懸濁させた。この懸濁液に対して、酢酸ナトリウム 31.0 g (378 mmol) を加え、85℃で1時間40分撹拌させた。明橙色の沈殿が生じたのを確認した後、反応懸濁液を室温まで冷却させた後これを水 200 mL にそそぎ込んだ。よく撹拌させた後に沈殿物を減圧濾過させ、残渣をさらに水 300 mL で洗浄し、さらに 99.5% エタノール 20 mL、ジエチルエーテル 10 mL、で濾過残渣を洗浄した。この残留物を乾燥させ、フルフラルロダニンを 20.0 g (94.8 mmol)、78% の粗収率で得た。これ以上精製せずにそのまま次の反応に用いた。

フルフラルロダニン 20.0 g (94.8 mmol) を 4.8 N 水酸化ナトリウム水溶液 120 mL に懸濁させた後、80℃で1時間30分撹拌させた。この反応液を氷冷させながら撹拌させ、4 N 塩酸 (200 mL) を一気にそそぎ込んだ後室温で撹拌させ、エーテルにより抽出を行った。エーテル相を水、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させて減圧濃縮を行った。得られた固体をエタノールによって再結晶を行い、12.0 g (70.6 mmol) の 3- α -フリル-2-チオケトプロピオン酸を 75% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 4.73 (1H、s)、6.58 (1H、m)、6.88 (1H、m)、7.61 (1H、m)、7.72 (1H、s)

エタノール 200 mL に細かく刻んだナトリウム片 8.0 g (350 mmol) を 3 時間かけてゆっくりと加え、ナトリウムエトキシドを発生させた後さらに 1 時間 30 分撹拌させた。この溶液に対しヒドロキシルアミン塩酸塩 23.2 g (333 mmol) を室温で加えて 1 時間撹拌させた。この懸濁液に対して上記で得た 3- α -フリル-2-チオケトプロピオン酸 10.7 g (63.1 mmol) のエタノール溶液 120 mL を滴下させ、3 時間環流下撹拌を行った。室温

まで冷却させた後、反応懸濁液を5%水酸化ナトリウム水溶液60 mLにそそぎ込んだ。沈殿物を減圧濾過させた後、濾液に4 N塩酸80 mLを加えて溶液を酸性としエーテルにより抽出を行った。エーテル相は無水硫酸マグネシウムにより乾燥を行い、減圧濾過によって3- α -フリル-2-オキシミノプロピオン酸エチルを7.62 g (38.7 mmol) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.213 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、3.49 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.093 (1H, s)、6.15 (1H, m)、6.29 (1H, m)、7.31 (1H, m)

先に得た3- α -フリル-2-オキシミノプロピオン酸エチル7.62 g (38.7 mmol) をフラスコに採り、これに対して無水酢酸85 mL、水1 mLを加えてよく攪拌させた。これを7時間加熱環流させた。反応終了後、室温まで冷却させた後水蒸気蒸留を行った。125°Cで釜を加熱攪拌させて350 mLずつフラクションを採った。各フラクションはエーテル(150 mL x 3)で抽出を行い、集めたエーテルを3分の1程度まで減圧濃縮させた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により中和を行い、無水硫酸マグネシウムによる乾燥を行った。水蒸気蒸留によって得られた、目的物の入ったフラクションは4フラクション目までであった。得られた残留物4.4 gをシリカゲル100 g、溶媒としてヘキサン/ジクロロメタン=1/1~1/2を用いてシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ったところ3.79 g (35.4 mmol) の2- α -フリルアセトニトリルを91.5%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (2H, s)、6.33 (1H, m)、6.37 (1H, m)、7.40 (1H, m)

IR (KBr) 2260、1603 cm^{-1}

2- α -フリルアセトニトリル3.34 g (31.2 mmol) を3規定水酸化ナトリウム水溶液30 mLとメタノール30 mLの混合溶液に溶解させ、これを加熱攪拌させながら、2時間30分環流させた。室温まで冷却させた後、エーテルにより抽出を行った。水相に濃塩酸を20 mL加えて有機物を遊離させた後エーテル抽出を行った。エーテル相を集めた後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥させて減圧濃縮を行い3.84 g (30.5 mmol) の2- α -フリル酢酸

を 97.8% の収率で得た。

さきに調製した 2- α -フリル酢酸 1.00 g (7.91 mmol) と 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 1.04 g (8.24 mmol) をトルエン 100 mL に溶解させた後、これに対してジシクロヘキシルカルボジイミド 1.65 g (7.99 mmol)、4-Nジメチルアミノピリジン 0.18 g (1.44 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌させた後 80℃ で 14 時間加熱攪拌を行った。これを室温まで冷却させた後、残留物を濾過させ、得られた濾液を減圧濃縮させた後にジクロロメタンにより抽出を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液により洗浄を行った後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥をおこない減圧濃縮を行い 2.35 g の混合生成物を得た。このものをシリカゲル 108 g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行った。溶媒としてヘキサン/酢酸エチル = 3/1 から 1/1 を用い、さらに得られた物質を濃縮後、酢酸エチルに溶解させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により、目的物をいったん水相へ導いた後に塩酸を水相に加えて酸性とし、これを酢酸エチルで抽出した。エタノールにより再結晶を行い目的物を 0.52 g 得た。

〔実施例 90〕 化合物 90 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) と 2-メチルチオ酢酸 (1.3 mL、16 mmol) から実施例 49 と同様にして、淡黄色の結晶 (1.10 g、32%) を得た。

〔実施例 91〕 化合物 91 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) と 2-フェニルプロピオン酸 (2.17 g、15.9 mmol) から実施例 49 と同様にして、黄色の結晶 (950 mg、23%) を得た。

〔実施例 92〕 化合物 92 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (3.00 g、23.8 mmol) と N-ウンデカン酸 (4.8 g、24 mmol) から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (4.66 g、67%) を得た。

〔実施例 93〕 化合物 93 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (3.00 g、23.8 mmol) とテトラヒドロ-3-フランカルボン酸 (2.25 mL、23.8 mmol) から実施例49と同様にして、白色の結晶 (3.43 g、64%) を得た。

[実施例94] 化合物94の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (3.00 g、23.8 mmol) とパルミチン酸 (6.10 g、23.8 mmol) から実施例49と同様にして、白色の結晶 (5.05 g、58%) を得た。

[実施例95] 化合物95の合成

4-ヒドロキシシマリン (2.00 g、12.3 mmol) とカプリン酸 (2.13 g、12.3 mmol) から実施例49と同様にして、白色の結晶 (3.13 g、81%) を得た。

[実施例96] 化合物96の合成

4-ヒドロキシシマリン (2.00 g、12.3 mmol) とパルミチン酸 (3.16 g、12.3 mmol) から実施例49と同様にして、白色の結晶 (3.13 g、85%) を得た。

[実施例97] 化合物97の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.00 g、7.93 mmol) と3-(6-クロロベンゾチオフェン) 酢酸 (1.80 g、7.93 mmol) から実施例49と同様にして、淡黄色の結晶 (430 mg、16%) を得た。

[実施例98] 化合物98の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) と3-インドール酢酸 (2.8 g、16 mmol) から実施例49と同様にして、淡黄色の結晶 (1.48 g、33%) を得た。

[実施例99] 化合物99の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (5.00 g、39.7 mmol) とフェニルチオ酢酸 (6.7 g、40 mmol) から実施例49と同様にして、淡黄色の結晶 (6.21 g、57%) を得た。

[実施例100] 化合物100の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.50 g、11.9 mmol)

と3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-酢酸(2.45g、11.9mmol)から実施例49と同様にして、淡黄色の結晶(1.63g、44%)を得た。

[実施例101] 化合物101の合成

ウンデカン酸2.20g(11.8mmol)とテトロン酸1.20g(12.0mmol)から実施例49と同様にして、メタノールで再結晶、1.82gの目的物を得た。

[実施例102] 化合物102の合成

ペラルゴン酸1.22g(7.71mmol)とテトロン酸0.78g(7.79mmol)から実施例49と同様にして、メタノールで再結晶し、0.58gの結晶を得た。

[実施例103] 化合物103の合成

カプリル酸(0.97g、6.7mmol)とテトロン酸(0.71g、7.1mmol)から実施例49と同様にして、メタノールにより再結晶し、0.62gの目的物を得た。

[実施例104] 化合物104の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(5.00g、40.0mmol)と4-ニトロフェニル酢酸(7.2g、40mmol)から実施例49と同様にして、淡黄色の結晶(5.03g、44%)を得た。

[実施例105] 化合物105の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(2.00g、15.9mmol)と4-メトキシフェニル酢酸(2.65g、15.9mmol)から実施例49と同様にして、淡黄色の結晶(2.50g、57%)を得た。

[実施例106] 化合物106の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(5.00g、40.0mmol)とレブリン酸(4.1mL、40mmol)から実施例49と同様にして、淡黄色の結晶(2.57g、29%)を得た。

[実施例107] 化合物107の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(3.00g、23.8mmol)と4-フルオロフェニル酢酸(3.7g、24mmol)から実施例49と同様

にして、淡黄色の結晶（3.22 g、52%）を得た。

〔実施例108〕化合物108の合成

アルゴン雰囲気下、5-ヘキシン酸1.06 g（9.45 mmol）を乾燥テトラヒドロフラン90 mLに溶解させ、-78℃に冷却させた。これに対して2.5規定ブチルリチウムヘキサン溶液10 mL（25.0 mmol）を滴下させ、-78℃で15分間攪拌させた。その後HMPA 10 mLを加えてから攪拌させ、別途調製したヨウ化ブチル1.5 mL（ $d = 1.617$ 、2.42 g、13.2 mmol）のテトラヒドロフラン溶液20 mLを滴下させた。この反応液は-78℃で1時間攪拌させた後、終夜攪拌させて室温まで徐々に上昇させた。反応液は水-1規定塩酸に注ぎ込んだ後ジクロロメタンで抽出した。飽和重曹水で洗浄して酸性成分を分離し、水相に濃塩酸を加えて酸性としたものを再びジクロロメタン抽出した。集めた有機相を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥を行ない減圧濃縮を行ない粗濃縮物を得た。このものは精製を行わずに次の反応へそのまま用いた。上記で得た粗濃縮物を乾燥メタノール50 mLに溶解させ、さらに濃硫酸を1 mL加えて2時間環流させた。冷却後飽和重曹水に注ぎ込み酢酸エチルで抽出を行なった。水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮を行なった。残さはシリゲル110 gを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行なった。溶媒としてヘキサン/酢酸エチルを用い、1.02 g（59%）の目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：0.91（3H、t、 $J = 6.8$ Hz）、1.4（m、4H）、1.80（2H、q、 $J = 7.4$ Hz）、2.14（2H、m）、2.22（2H、m）、2.44（2H、t、 $J = 7.4$ Hz）、3.68（3H、s）

5-デシン酸メチル0.99 g（5.4 mmol）を2.1%水酸化ナトリウム水溶液に加え、3時間加熱環流させた。反応液に濃塩酸を加えて酸性とし、エーテル抽出を行なった。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮を行ない0.87 g（96%）の目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 0.91 (3H、t、 $J=7.1\text{ Hz}$)、1.4 (4H、m)、1.81 (2H、q、 $J=7.4\text{ Hz}$)、2.14 (2H、m)、2.24 (2H、m)、2.50 (2H、t、 $J=7.4\text{ Hz}$)

5-デシン酸 (0.87 g、5.1 mmol) とテトロン酸 (0.52 g、5.2 mmol) から実施例 49 と同様にして、メタノールを用いて再結晶し、0.51 g (36%) の目的物を得た。

[実施例 109] 化合物 109 の合成

100 mL 2口フラスコに水素化ナトリウム 1.32 g を計り入れ、アルゴン中、ヘキサン 10 mL を加え、マグネチックスターラーで攪拌し、NaH に含まれるパラフィンを洗浄した。洗浄したヘキサンはパスツールピペットでフラスコから除いた。上記操作を 2 回行い、テトラヒドロフランを 50 mL をフラスコに加えた。ジエチルホスホノアセチックアシドエチルエステル 4.48 g をパスツールピペットでゆっくり加えた。水素の発生が無くなったら、4-イソプロピルベンズアルデヒド 2.96 g をゆっくり加えた。(発熱、氷水で冷却) 1 時間後、攪拌を止め、150 mL の蒸留水に反応液を加えた。酢酸エチル 50 mL \times 3 回抽出した。酢酸エチル層を蒸留水 50 mL \times 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで濃縮、真空ポンプで乾燥をおこなった。p-イソプロピルシナモン酸エチル 3.4 g (78%) を得た。

p-イソプロピルシナモン酸エチル 3.0 g、5%-Pd/C 300 mg を酢酸エチル 100 mL に加えた。水素雰囲気下攪拌した。反応 3 時間後、アルゴン置換し、濾過後、濃縮、乾燥を行った。p-イソプロピルデヒドロシナモン酸エチル 2.9 g ($y=97.6\%$) を得た。p-イソプロピルデヒドロシナモン酸エチル 2.9 g に蒸留水 20 mL、テトラヒドロフラン 20 mL を加え、水酸化リチウム 0.70 g で加水分解を行い、p-イソプロピルデヒドロシナモン酸 2.1 g (82.6%) を得た。

p-イソプロピルデヒドロシナモン酸 0.968 g (5.0 mmol) とテトロン酸から実施例 49 と同様にして、目的物を 0.211 g (15.4%) を得た。

[実施例 110] 化合物 110 の合成

p-ヒドロキシフェニル酢酸 6.3 g をメタノール 200 mL に加える。濃硫酸をパスツールピペットで 10 滴加え、80℃で、1 時間反応した。濃縮し、酢酸エチル 100 mL を加え、50 mL 蒸留水で 2 回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、減圧乾燥を行った。p-ヒドロキシフェニル酢酸メチルエステル 6.5 g (95.1%) を得た。

水素化ナトリウム 1.0 g を計り入れ、アルゴン中、ヘキサン 10 mL を加え、マグネチックスターラーで攪拌し、水素化ナトリウムに含まれるパラフィンを洗浄した。洗浄したヘキサンはパスツールピペットでフラスコから除いた。上記操作を 2 回行い、ジメチルホルムアミド 50 mL をフラスコに加えた。p-ヒドロキシフェニル酢酸メチルエステル 2.49 g をパスツールピペットでゆっくり加えた。水素の発生がおさまったら、1-ブロモ-3-メチルブタン 2.27 g をゆっくり加えた。終夜で攪拌を行い、150 mL の蒸留水に反応液を加えた。1 規定塩酸で中和し、エーテル 80 mL × 3 回抽出した。エーテル層を蒸留水 50 mL × 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターで濃縮、真空ポンプで乾燥をおこなった。エーテル体 1.4 g (39.5%) を得た。

エーテル体 1.4 g に蒸留水 10 mL、エタノール 5 mL を加え、水酸化ナトリウム 0.32 g を加えて、50℃で加熱し、加水分解を行い、カルボン酸 0.533 g (40.5%) を得た。

カルボン酸 0.389 g (1.75 mmol) とテトロン酸 0.176 g (1.75 mmol) から実施例 49 と同様にして、目的物 0.173 g (32.3%) を得た。

[実施例 111] 化合物 111 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) と 4-ジメチルアミノフェニル酢酸 (2.85 g、15.9 mmol) から実施例 49 と同様にして、淡黄色の結晶 (495 mg、11%) を得た。

[実施例 112] 化合物 112 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) と 4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (3.24 g、15.9 mmol)

から実施例 49 と同様にして、白色の結晶 (1.60 g、30%) を得た。

[実施例 113] 化合物 113 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (5.00 g、40.0 mmol) とジエチルホスホ酢酸 (6.4 mL、40 mmol) から実施例 49 と同様にして、茶色の油状物 (7.08 g) を得た。しかし完全に精製することが不可能であったため、そのまま次の反応を行った。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CD_3OD) δ : 2.35 (d、 $J=0.82$ Hz、3H)、2.39 (m、3H)、4.71 (s、2H)、6.22 (q、 $J=0.82$ Hz、1H)、7.29–7.42 (m、2H)、7.71–7.74 (m、1H)、7.78–7.82 (m、1H)。

上記の油状物 (7.08 g) をアルゴン下でジクロロメタン (20 mL) に溶解し、プロトリメチルシラン (11 mL、85 mmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。無水メタノールを加えて反応を停止し、そのままアルゴン下で 1 時間攪拌後溶媒を減圧下で留去した。得られた固体を酢酸エチル/エタノールより再結晶し、薄茶色の結晶 (3.47 g、35%) として得た。

[実施例 114] 化合物 114 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (5.00 g、40.0 mmol) とペラルゴン酸 (6.9 mL、40 mmol) から実施例 49 と同様にして、淡黄色の結晶 (3.77 g、36%) を得た。

[実施例 115] 化合物 115 の合成

実施例 110 で使用した p-ヒドロキシフェニル酢酸エステル 3.32 g (20 mmol) で、実施例 110 と同じように反応、後処理を行い、目的物を 0.116 g を得た。

[実施例 116] 化合物 116 の合成

グルタル酸モノメチルエステル 2.92 (20 mmol) を塩化チオニル 5 mL を加え、80℃で 30 分加熱した。塩化チオニルを蒸留で除いた。ジイソブチルアミン 2.54 g (20 mmol) にピリジン 20 mL を加えて攪拌する。上記で合成したモノメチルエステルグルタル酸クロライドをゆっくり加え、終夜で攪拌した。ピリジンを留去し、蒸留水 50 mL を加え、1 規定-HCl で酸性に

した。酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮、減圧乾燥を行った。3-(N、N-ジイソプロピルアミノ)ブチリックアシッドメチルエステル4.1 g (79.7%)を得た。

上記メチルエステル2.03 g (7.89 mmol)を、水酸化リチウムで加水分解を行い、3-(N、N-ジイソプロピルアミノ)ブチリックアシッド1.4 g (72.9%)を得た。上記酸0.8 g (3.29 mmol)を使用し、実施例109と同じように反応を行い、目的物を0.154 gを得た。

[実施例117] 化合物117の合成

p-イソプロピルデヒドロシナモン酸0.961 g (5.0 mmol)と4-ヒドロキシ-6-メチルピロン0.63 g (5.0 mmol)から実施例49と同様にして、目的物0.170 g (11.3%)を得た。

[実施例118] 化合物118の合成

4-ヒドロキシクマリン(5.00 g、31.3 mmol)とp-トルエン酢酸(4.7 g、31.3 mmol)から実施例49と同様にして、白色の結晶(6.5 g、72%)を得た。

[実施例119] 化合物119の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(5.00 g、39.6 mmol)とo-ニトロフェニル酢酸(7.20 g、39.6 mmol)から実施例49と同様にして、白色の結晶(7.51 g、66%)を得た。

[実施例120] 化合物120の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(1.50 g、11.9 mmol)と3,4-(メチレンジオキシ)フェニル酢酸(2.15 g、11.9 mmol)から実施例49と同様にして、白色の結晶(0.85 g、25%)を得た。

[実施例121] 化合物121の合成

メルドラム酸(8.00 g、55.5 mmol)とp-ニトロフェニル酢酸(10.3 g、56 mmol)の混合物にジクロロメタン(120 mL)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(12 g、59 mmol)、4-N、N-ジメチルアミノピリジン(1.0 g、8.2 mmol)を加えて25℃で19時間攪拌した。生成した不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、反応溶液を1規

定塩酸（50 mL）で洗浄した後、水層をジクロロメタン（30 mL）で3回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で分離精製したところ、ほぼ純粋な結晶（3.8 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：1.74（s、6H）、4.51（s、2H）、7.58（d、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、2H）、8.22（d、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、2H）。

結晶（3.8 g、12.5 mmol）をベンゼン（80 mL）に溶解し、DL-リンド酸ジエチル（1.72 mL、13 mmol）を加えて4.5時間加熱環流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=4：1～2：1）で分離精製したところ、油状物（4.30 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ ：1.74（s、6H）、4.51（s、2H）、7.58（d、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、2H）、8.22（d、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、2H）

油状物（4.30 g）をテトラヒドロフラン（8 mL）に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1 Mテトラヒドロフラン、13.0 mL、13.0 mmol）を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に6規定塩酸を加えて生成した沈殿を濾別し、ヘキサンで洗浄後エタノールより再結晶したところ薄茶色の結晶（2.76 g、15% from メルドラム酸）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz、 CD_3OD ） δ ：2.87（dd、 $J_1=6.9\text{ Hz}$ 、 $J_2=17.0\text{ Hz}$ 、1H）、3.08（dd、 $J_1=3.8\text{ Hz}$ 、 $J_2=17.0\text{ Hz}$ 、1H）、3.72（s、3H）、5.07（dd、 $J_1=3.8\text{ Hz}$ 、 $J_2=6.9\text{ Hz}$ 、1H）、7.61（d、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、2H）、8.22（d、 $J=8.8\text{ Hz}$ 、2H）

元素分析 実測値：C；53.59、H；3.93、N；4.14。

計算値 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{規定O}_8$ として：

C；53.73、H；3.9、N；4.18。

IR（KBr）1746、1661、1609、1520、1448、135

2、1245、1114、1025、884 cm^{-1}

薄茶色の結晶 (1.00 g、2.99 mmol) にメタノール (30 mL)、蒸留水 (15 mL) を加え、水酸化リチウム (180 mg、7.5 mmol) を加えて室温で8時間攪拌した。1規定塩酸を加えて反応を停止し、メタノールを留去して得られた懸濁液を濾過し、1規定塩酸で洗浄したところ薄茶色の結晶 (901 mg、94%) を得た。

[参考例2] 4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピロンの合成

1-フェニル-1-トリメチルシロキシエチレン (25.0 g、130 mmol) の無水エーテル (400 mL) 溶液を -78°C に冷却し、マロン酸ジクロリド (6.40 mL、65.0 mmol) を滴下ロートより滴下した。徐々に室温まで昇温した後、室温 ($5-10^{\circ}\text{C}$) で14時間攪拌し、さらに 30°C で24時間攪拌した。生成した黄色沈澱を濾別し、無水エーテルで洗浄したところ、目的とする4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピロン (8.40 g、67%) を黄色の固体として得た。

[実施例122] 化合物122の合成

4-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピロン (0.70 g、3.72 mmol) のトルエン (50 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (0.57 mL、4.0 mmol)、次いでプロピオニルクロリド (0.33 mL、3.7 mmol) を室温で加えた。そのまま3.5時間攪拌した後、4-N、N-ジメチルアミノピリジン (170 mg、1.39 mmol) を加え、 90°C で15時間加熱した。室温に戻した後、不溶物を濾別し、ろ液を5%塩酸 (30 mL) で洗浄した後、水層をジクロロメタン (20 mL) で4回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シジクロロメタン) で分離精製し、エタノールより再結晶したところ、淡赤色の結晶 (550 mg、61%) を得た。

[実施例 1 2 3] 化合物 1 2 3 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (2.00 g、15.9 mmol) とコハク酸クロリドモノエチルエステル (2.20 mL、15.6 mmol) から実施例 1 2 2 と同様にして、黄色の結晶 (1.82 g、15%) を得た。

[実施例 1 2 4] 化合物 1 2 4 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (5.00 g、39.6 mmol) とクロロギ酸プロピル (5.4 mL、40 mmol) から実施例 1 2 2 と同様にして、黄色の結晶 (1.91 mg、23%) を得た。

[実施例 1 2 5] 化合物 1 2 5 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (3.00 g、23.8 mmol) とカプリン酸クロリド (4.9 mL、24 mmol) から実施例 1 2 2 と同様にして、白色の結晶 (480 mg、7.2%) を得た。

[実施例 1 2 6] 化合物 1 2 6 の合成

化合物 9 0 (400 mg、1.87 mmol) とトリメチルオキソテトラフルオロボレート (289 mg、1.96 mmol) の混合物にジクロロメタン (15 mL) を加えて室温で 21 時間攪拌した。生成した沈殿をろ別してジクロロメタンで洗浄したところ、白色の結晶 (530 mg、90%) を得た。

[実施例 1 2 7] 化合物 1 2 7 の合成

3-カルボメトキシ-4-ヒドロキシ-6-メチルピロン (0.500 g、2.72 mmol) のアニリン溶液 (5 mL) を 150℃ で 2 時間加熱攪拌した後、アニリンを減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で分離精製し、エタノールより再結晶し、黄色の結晶 (0.432 g、65%) を得た。

[実施例 1 2 8] 化合物 1 2 8 の合成

化合物 7 2 (300 mg、1.06 mmol) のトリフルオロ酢酸 (9 mL) 溶液に、エタンジチオール (0.4 mL、4.8 mmol) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮した後、得られた残渣に 1 規定塩酸を加えて再び濃縮し、得られた結晶をヘキサンとアセトンで洗浄したところ、白色の結晶 (220 mg、95%) を得た。

[実施例129] 化合物129の合成

ジイソプロピルアミン (0.56 mL、3.98 mmol) と *n*-ブチルリチウム (2.5 Mヘキサン溶液、1.75 mL、4.38 mmol) から調製したリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、3-(2-メトキシフェニルアセチル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-ピロン (500 mg、1.82 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を、-78℃で滴下し、そのまま30分攪拌した後0℃に昇温し、さらに30分攪拌後ヨウ化メチル (0.27 mL、4.3 mmol) を加えた。室温まで昇温して2時間攪拌し、1規定塩酸 (30 mL) で反応を停止後、水層をジクロロメタン (20 mL) で2回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン=1:1) で分離精製し、エタノール/ヘキサンより再結晶し、黄色の結晶 (150 mg、29%) を得た。なお、本反応をヨウ化メチルに代えて硫酸ジメチルを用いて行ったが、同様の結果を与えた。

[実施例130] 化合物130の合成

水素化ナトリウム (0.18 g、60% 4.4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下3-(2-メトキシフェニルアセチル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-ピロン (1.00 g、3.65 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した後0℃に再び冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.5 Mヘキサン溶液、1.6 mL、4.0 mmol) を加えた。10分間攪拌した後、ヨウ化エチル (0.65 mL、8.0 mmol) を加え、30分間攪拌したが、赤色のアニオン種が未反応のまま存在しているようだったため、ヘキサメチルリン酸トリアミド (1.9 mL、21 mmol) を加えて1時間攪拌を続けた。0℃のまま1規定塩酸 (30 mL) で反応を停止後、水層をジクロロメタン (20 mL) で2回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン=2:1) で分離精製し、エタノール/ヘキサンより再結晶し、淡黄色の結晶 (827 mg、75%) を得た。

[実施例131] 化合物131の合成

水素化ナトリウム (0.155 g、60%) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に、氷冷下化合物51 (0.800 g、3.20 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した後0℃に再び冷却し、ヘキサメチルリン酸トリアミド (1.7 mL、18 mmol)、次いでn-ブチルリチウム (2.5 Mヘキサン溶液、1.4 mL、3.5 mmol) を加えた。10分後ヨウ化メチル (0.44 mL、7.1 mmol) を加え、30分間攪拌した。0℃のまま1規定塩酸 (30 mL) で反応を停止後、水層をジクロロメタン (20 mL) で2回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン=3:2) で分離精製し、エタノール/ヘキサンより再結晶し、淡黄色の油状物 (710 mg、84%) を得た。

[実施例132] 化合物132の合成

ベンゾイル酢酸エチル 11.6 g (60.3 mmol) に1規定水酸化ナトリウム水溶液60 mLを加え16時間室温で攪拌した。反応液からエーテルで有機物を除き、氷浴上で冷却しながら、濃塩酸を加えて酸性にしたところ、沈殿が析出した。これを濾過して取り、冷水で洗浄後、減圧下で乾燥した。淡黄色粉末のベンゾイル酢酸6.56 g (40.0 mmol、66.3%) を得た。

ベンゾイル酢酸6.56 g (40.0 mmol) をテトラヒドロフラン40 mLに溶解し、カルボニルジイミダゾール7.13 g (44.0 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。多量の結晶が析出し、溶解しないので減圧下で濃縮し、残渣をメタノールで再結晶し、黄色結晶3.90 g (13.3 mmol、66.6%) を得た。

[実施例133] 化合物133の合成

フェニルアセチルメルドラム酸10.83 g (41.4 mmol) にメタノール70 mLを加え、2時間半攪拌した。減圧下で反応液を濃縮し、残渣を蒸留した (0.4 mmHg、94-98℃)。3-オキソー4-フェニル酪酸メチルエステル5.96 g (31.0 mmol、75.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.46 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.83 (s, 2H)、7.19–7.35 (m, 5H)

3-オキソ-4-フェニル酪酸メチルエステル5.96 g (31.0 mmol) から実施例132と同様にして、黄色結晶2.73 g (8.52 mmol, 65.0%)を得た。

[実施例134] 化合物134の合成

3-オキソペンタン酸エチルエステル10.5 g (72.8 mmol) から実施例132と同様にして、無色結晶2.72 g (13.8 mmol, 68.2%)を得た。

[実施例135] 化合物135の合成

3-ブチル-4-ヒドロキシ-6-プロピル-2-ピロン3-オキソヘキサン酸エチルエステル10.0 g (63.2 mmol) から実施例132と同様にして、蒸留(0.02 mmHg, 91–98°C)し、淡黄色液体3.86 g (17.2 mmol, 76.0%)を得た。

[実施例136] 化合物136の合成

6-ブチル-4-ヒドロキシ-6-ペンタノイル-2-ピロン3-オキソエナント酸メチルエステル10.0 g (63.2 mmol) から実施例132と同様にして、淡黄色結晶2.87 g (11.3 mmol, 64.0%)を得た。

[実施例137] 化合物137の合成

4-ヒドロキシ-3-イソブチル-6-イソプロピル-2-ピロンメルドラム酸5.00 g (34.7 mmol) にジクロロメタン20 mL、ピリジン5.6 mLを加え、氷浴上で攪拌しながら、イソブチルクロライド3.67 mL (34.8 mmol)を滴下した。滴下後、氷浴上で1時間攪拌し、更に室温で6.5時間攪拌した。反応液に2規定塩酸60 mLを加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。残渣にメタノール50 mLを加え、3時間加熱環流し、反応液を留去した。残渣を蒸留(1.0 mmHg, 40–49°C)し、無色液体の4-メチル3-オキソペンタン酸メチルエステル3.08 g (21.3 mmol, 61.4%)を得た。

4-メチル3-オキソペンタン酸メチルエステル3.08 g (21.3 mmol)

1) から実施例 133 と同様に、無色液体 1.15 g (5.13 mmol、58.0%) を得た。

[実施例 138] 化合物 138 の合成

メルドラム酸 10.0 g (69.4 mmol) とシクロプロパンカルボニルクロライド 6.25 mL (69.4 mmol) から実施例 137 と同様に、無色結晶 1.59 g (7.22 mmol、59.8%) を得た。

[実施例 139] 化合物 139 の合成

メルドラム酸 10.0 g (69.4 mmol) とイソ吉草酸クロライド 8.45 mL (69.4 mmol) から実施例 137 と同様に、蒸留 (0.07 mmHg、103–104°C) し、無色液体の 2.06 g (8.16 mmol、53.4%) を得た。

[実施例 140] 化合物 140 の合成

60%水素化ナトリウム 2.48 g (62.0 mmol) をヘキサンで数回洗浄し、減圧下で乾燥した。これにテトラヒドロフラン 100 mL を加え、アセト酢酸 tert ブチルエステル 8.15 mL (50.0 mmol) を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、氷浴上で冷却しながら、15% n-ブチルリチウムヘキサン溶液 33 mL を滴下した。氷浴上で 15 分攪拌した後、過剰のドライアイス上にあけた。ドライアイスがなくなるまで放置し、3 規定の塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。9.71 g の橙色油状物を得た。これにテトラヒドロフラン 60 mL を加えて、カルボニルジイミダゾール 9.34 g (57.6 mmol) を加えた。そのまま室温で 17 時間攪拌した。3 規定の塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。残渣を中圧クロマトグラフィーを通して、3.24 g の橙色油状物を得た。そこで残りをメタノールと炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した後、濃縮し、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。水相を酸性とした後、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。淡黄色油状の 423 mg (1.18 mmol) を得た。

[実施例 141] 化合物 141 の合成

マロン酸モノメチルエステル 5.90 g (50.0 mmol) をメタノール 1

00 mLに溶解し、マグネシウムエトキサイド2.86 g (25 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を減圧下で乾燥した。2-フランカルボン酸2.80 g (25 mmol)をテトラヒドロフラン100 mLに溶解し、カルボニルジイミダゾール 4.45 g (27.4 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液を乾燥したマグネシウム塩に加えて、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に1.5規定塩酸100 mLを加えて、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。残渣を蒸留(0.06 mmHg、69-75)し、無水液体の2-フランカルボニル酢酸メチルエステル2.93 g (17.4 mmol、69.6%)を得た。2-フランカルボニル酢酸メチルエステル2.93 g (17.4 mmol)から実施例133と同様にして、メタノールで再結晶し、濃黄色結晶65 mg (1.34 mmol、58.1%)を得た。

[実施例142] 化合物142の合成

マロン酸モノメチルエステル8.90 g (75.4 mmol)をメタノール200 mLに溶解し、マグネシウムエトキサイド4.30 g (37.5 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を減圧下で乾燥した。2-チオフェンカルボン酸4.80 g (37.5 mmol)をテトラヒドロフラン150 mLに溶解し、カルボニルジイミダゾール6.69 g (41.2 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液を乾燥したマグネシウム塩に加えて、室温で21時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に1.5規定塩酸150 mLを加えて、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。残渣を蒸留(0.06 mmHg、87)し、無水液体の2-チオフェンカルボニル酢酸メチルエステル5.95 g (32.3 mmol、86.1%)を得た。2-チオフェンカルボニル酢酸メチルエステル5.95 g (32.3 mmol)から実施例133と同様にして、メタノールで再結晶し、黄色結晶2.52 g (8.28 mmol、81.2%)を得た。

[実施例143] 化合物143の合成

メルドラム酸10.0 g (69.4 mmol)とシクロヘキサンカルボニル

ロライド 9.45 mL (69.9 mmol) から実施例 137 と同様にして、メタノールで再結晶し、無色結晶 3.85 g (12.6 mmol、63.4%) を得た。

[実施例 144] 化合物 144 の合成

マロン酸モノメチルエステル 8.91 g (75.4 mmol) をメタノール 200 mL に溶解し、マグネシウムエトキサイド 4.30 g (37.5 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を減圧下で乾燥した。シクロペンタンカルボン酸 4.10 mL (37.7 mmol) をテトラヒドロフラン 120 mL に溶解し、カルボニルジイミダゾール 6.69 g (41.2 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液を乾燥したマグネシウム塩に加えて、室温で 221 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 2 規定塩酸 150 mL を加えて、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。残渣を蒸留 (0.15 mmHg、51–55°C) し、無水液体のシクロペンタンカルボニル酢酸メチルエステル 5.72 g (33.4 mmol、88.8%) を得た。シクロペンタンカルボニル酢酸メチルエステル 5.72 g (33.4 mmol) から実施例 133 と同様にして、淡黄色結晶の 2.32 g (8.39 mmol、57.0%) を得た。

[実施例 145] 化合物 145 の合成

オキサゾピロン誘導体 600 mg (3.63 mmol) に 10% 塩酸 6 mL を加え、90°C で 30 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノールで再結晶した。得られた結晶の NMR を測定したところ不純物ピークが観察されたので、再度メタノールで再結晶した。296 mg (1.61 mmol、44.3%) を無色結晶として得た。

[実施例 146] 化合物 146 の合成

硝酸 28 g を氷浴で冷却しながら、濃硫酸 37 g を加え、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 12.7 g (100 mmol) を数回に分けてゆっくり加えた。途中激しい発熱が起こったので氷浴で温度をコントロールしながら行った。全量を加えた後、40–50°C で 1 時間攪拌し、室温まで冷却した。反応液を氷

水にあげ、析出物を濾過、水洗し、メタノールで再結晶した。3-ニトロ体 9.69 g (56.6 mmol, 56.6%) の無色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.34 (d, $J=0.82$, 3H)、6.25 (d, $J=0.82$, 1H)

3-ニトロ体 2.09 g (12.2 mmol) をエタノール 50 mL、ジクロロメタン 35 mL に溶解し、5% Pd-C (wet) 510 mg を加え、水素雰囲気下で 7 時間攪拌した。生成物は反応液から沈殿として析出していた。触媒を濾過し、大量の温エタノールで洗浄したが溶けなかった。水で洗浄したところ溶けた。濾液を濃縮し、残渣を水で再結晶した。3-アミノ体 1.16 g (8.2 mmol, 67.4%) を褐色結晶として得た。濾液を濃縮し、残渣をメタノールで洗浄し、166 mg (1.2 mmol, 9.8%) を回収した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.18 (d, $J=0.82$, 3H)、5.88 (d, $J=0.82$, 1H)

テノイル酸 128 mmol (1.00 mmol) をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール 178 mg (1.10 mmol) を加え、テトラヒドロフラン 1 mL で壁を洗い、室温で 1 時間攪拌した後、3-アミノ体 141 mg (1.00 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。3-アミノ体はテトラヒドロフランに溶解せず、沈殿として沈んでいるが、反応生成物も溶解せず、懸濁していた。反応液に 3 規定塩酸を加えたところ均一となった。酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノールで再結晶し、161 mg (0.64 mmol, 64%) を無色結晶として得た。

[実施例 147] 化合物 147 の合成

3-(2-フランカルボアミド)-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン、2-フランカルボン酸 224 mg (2.00 mmol)、テトラヒドロフラン 6 mL に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール 356 mg (2.20 mmol) を加え、テトラヒドロフラン 1 mL で壁を洗い、室温で 0.5 時間攪拌した後、3-アミノ体 282 mg (2.00 mmol) を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。実施例 146 と同様、反応生成物も溶解せず、懸濁していた。反応液濃縮し、3 規定塩酸を加えて、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウム

で乾燥、濾過濃縮した。残渣をメタノールで再結晶し、319mg (1.35mmol、67.5%)を淡黄色結晶として得た。

〔実施例148〕化合物148の合成

ピコリン酸246mg (2.00mmol)、テトラヒドロフラン6mLに溶解し、N、N'-カルボニルジイミダゾール356mg (2.20mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した後、3-アミノ-4-ヒドロキシ-2-ピロン282mg (2.00mmol)を加え、テトラヒドロフラン4mLを加え、室温で4時間攪拌した。反応液濃縮し、3規定塩酸を加えて、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過濃縮した。残渣をクロロホルムで再結晶し、295mg (1.20mmol、60.0%)を黄色針状結晶として得た。

〔実施例149〕化合物149の合成

パルミチン酸513mg (2.00mmol)をテトラヒドロフラン6mLに溶解し、カルボニルジイミダゾール356mg (2.20mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に3-アミノ-4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン282mg (2.00mmol)を加え、5時間室温で攪拌した。反応液は一度均一になったが、再び結晶が析出した。反応液を濃縮し、残渣に3規定塩酸を加えて結晶を濾過し、水洗した後、メタノールで再結晶した。目的物を574mg (1.51mmol、75.5%)の無色結晶として得た。

〔実施例150〕化合物150の合成

ピメリン酸モノエチルエステル5.6g (30mmol)、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン3.8g (30mmol)、ジシクロヘキサニルカルボジイミド6.8g (33mmol)、ジメチルアミノピリジン368mg (3mmol)をトルエン100mLに懸濁し、室温で1時間攪拌した後、80℃で2日間攪拌した。不溶物を濾過して除き、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、3規定塩酸で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、エチルエステル体を6.66g (22.5mmol、75%)の黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) δ : 1.26 (t、J=7.30、

3 H)、1. 42 (m、2 H)、1. 60–1. 75 (m、4 H)、2. 27 (d、J = 0. 77、3 H)、2. 31 (t、J = 7. 30、2 H)、3. 08 (t、J = 7. 30、2 H)、4. 12 (q、J = 7. 30、2 H)、5. 93 (d、J = 0. 77、1 H)、16. 80 (s、1 H)

得られたエチルエステル体 306 mg (1. 03 mmol) を用いて加水分解の予備検討を行った。エステルに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加え、3 日間攪拌した。反応液を 3 規定塩酸で酸性にし、析出物を濾過し、水洗した。これを真空ポンプで乾燥後、酢酸エチルで再結晶した。目的のカルボン酸を 177 mg (0. 66 mmol、64%) の淡黄色結晶として得た。

そこでエステル体 6. 28 g (21. 2 mmol) を用いて同様に加水分解し、4. 60 g (17. 1 mmol、80. 7%) を得た。

[実施例 151] 化合物 151 の合成

アゼライン酸モノメチルエステル 6. 08 g (3 メタノールで再結晶し 0. 0 mmol) と 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン 3. 78 g (30. 0 mmol) から実施例 150 と同様にして、メタノールで再結晶し、メチルエステル体を 6. 81 g (21. 9 mmol、73%) の橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1. 28–1. 44 (m、4 H)、1. 57–1. 70 (m、4 H)、2. 27 (d、J = 0. 67、3 H)、2. 31 (t、J = 7. 30、2 H)、3. 07 (t、J = 7. 30、2 H)、3. 67 (s、3 H)、5. 93 (d、J = 0. 67、1 H)、16. 86 (s、1 H)

得られたメチルエステル体 4. 81 g (15. 5 mmol) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 40 mL を加え、6 時間攪拌した。反応液を 3 規定塩酸で酸性にし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、目的のカルボン酸を 3. 23 g (10. 9 mmol、70%) の淡黄色結晶として得た。

[参考例 3] 6-フェニル-4-オキソ-d-バレロラク톤の合成

アルゴン下で水素化ナトリウム (5. 2 g、60%、120 mmol) をテトラヒドロフランで洗浄し、このテトラヒドロフラン 200 mL 懸濁液にアセト酢

酸エチル (12.6 mL、100 mmol) のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液を室温で滴下した。滴下終了後室温で1時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、ブチルリチウム (2.5 Mヘキサン溶液、44 mL、110 mmol) を滴下し、滴下終了後、そのまま20分攪拌後、室温で10分攪拌した。再びこの溶液を0℃に冷却した後、ベンズアルデヒド (11.0 mL、110 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。これに5%塩酸、次いで濃塩酸を加えて酸性とした後、塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた油状物質に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) とメタノールを加えて4時間室温で攪拌した。この反応溶液をそのまま濃縮してメタノールを留去した後、5%塩酸を加えて酸性とした後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルより再結晶したところ、白色の結晶 (14.9 g、78%) を得た。

[実施例 152] 化合物 152 の合成

1-オキサー-2,4-オキソスピロ[5,5]ウンデカン (800 mg、4.39 mmol) と2-チオフエン酢酸 (630 mg、4.39 mmol) から同様にして、白色の結晶 (44 mg、2.3%) を得た。

[参考例 4] 6-メチル-4-オキソ- δ -バレロラクトンの合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (10.0 g、7.93 mmol) の酢酸エチル (35 mL) 懸濁液に、10% Pd/C (1.0 g) を加え、水素雰囲気下、常圧で24時間攪拌した。沈澱を濾別し、酢酸エチル、次いでエタノールで濾紙を洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、少量の原料を含む6-メチル-4-オキソ- δ -バレロラクトンが得られた (74%)。

[実施例 153] 化合物 153 の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (1.00 g、7.93 mmol) のトルエン (30 mL) 懸濁液に、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (130 mg、1.06 mmol)、安息香酸 (970 mg、7.94 mmol)、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド (2.0 g、9.7 mmol) を室温で加

えた。そのまま10分撪拌した後、80℃で17時間加熱した。室温に戻した後、生成した不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、反応溶液を5%塩酸(30 mL)で洗浄した後、水層をジクロロメタン(20 mL)で2回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で分離精製し、黄色の固体(847.1 mg、46%)を得た。さらにこの固体をエタノールより再結晶し、黄色の結晶として得た。

[実施例154] 化合物154の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(1.50 g、11.9 mmol)と3-シクロヘキセンカルボン酸(1.40 mL、12.0 mmol)から実施例153と同様にして、黄色の固体(2.40 g、86%)を得た。さらにこの固体をエタノールより再結晶し、黄色の結晶として得た。

[実施例155] 化合物155の合成

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(1.50 g、11.9 mmol)とシクロヘキシル酢酸(1.70 g、12.0 mmol)から実施例153と同様にして、(1.80 g、60%)を黄色の固体として得た。さらにこの固体をエタノールより再結晶し、白色の結晶として得た。

[実施例156] 化合物156の合成

化合物104(1.00 g、3.46 mmol)にテトラヒドロフラン(50 mL)、メタノール(15 mL)、濃塩酸(5 mL)を加え、さらにPd-C(5%、100%含水、200 mg)を加えて水素置換した。3時間で原料は消失し、水素をアルゴンで置換した。沈殿を濾別して熱メタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。得られた固体をエタノール/メタノールより再結晶したところ、目的物の塩酸塩(760 mg、74%)を得た。

[実施例157] 化合物157の合成

デヒドロ酢酸3.36 g(20.0 mmol)、3、5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド5.68 g(20.0 mmol)をクロロホルム25 mLに溶解し、ピペリジン0.2 mLを加えて、ディーン-スターク脱水管をつけて脱水しながら加熱したがあまり効率よく水が抜けないため、クロ

ロホルムを留去し、ベンゼン 25 mL を加えて 4 時間共沸脱水を行った。反応液を冷却後、濃縮し、残渣をメタノールで再結晶し、黄色結晶の目的物を 3.93 g (10.2 mmol、51%) を得た。

[実施例 158] 化合物 158 の合成

デヒドロ酢酸 1.68 g (10.0 mmol) と 4-メチルチオベンズアルデヒド 1.33 mL (10.0 mmol) から実施例 157 と同様にして、酢酸エチルで再結晶し、橙色結晶の目的物 1.41 g (4.66 mmol、46.6%) を得た。

[実施例 159] 化合物 159 の合成 化合物 157 (1.03 g、2.68 mmol) を酢酸エチル 50 mL に溶解し、5% Pd-C (wet) 210 mg を加え、水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を濃縮し、残渣をメタノールで再結晶した。淡黄色結晶の水添体 835 mg (2.16 mmol、80.6%) を得た。

[実施例 160] 化合物 160 の合成

アセトキシメチルー 3-パルミトイルテトロン酸 2.36 g (5.76 mmol) にメタノール 240 mL、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 mL を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、3 規定塩酸で酸性とした。ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。残渣をメタノールで再結晶し、黄色結晶 2.03 g (5.50 mmol、95.4%) を得た。

[実施例 161] 化合物 161 の合成

化合物 52 (500 mg、2.21 mmol) と炭酸カルシウム (760 mg、5.5 mmol) の混合物にメタノール (30 mL) と蒸留水 (20 mL) を加え、15 時間室温で攪拌した。攪拌子を取り出し、そのまま濃縮してメタノールを留去した。5% 塩酸を加えて酸性とし、ジクロロメタン (30 mL) で 3 回抽出して有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮した後、得られた残渣をエタノールから再結晶したところ、白色の結晶 (338 mg、83%) を得た。

[実施例 162] 化合物 162 の合成